

Maarit Leinonen
Visa Martikainen
Maria Ellfolk
Anna Heino
Sonja Kiuru-Kuhlefelt
Heli Malm
Leena Saastamoinen
Mika Gissler

Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2016

RAPORTTI



Raportti nro 16/2020

Maarit Leinonen, Visa Martikainen, Maria Ellfolk, Anna Heino,
Sonja Kiuru-Kuhlefeldt, Heli Malm, Leena Saastamoinen, Mika Gissler

Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2016



Terveyden ja
hyvinvoinnin laitos

© Kirjoittajat ja Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

Kannen kuva: Sami Leinonen

ISBN 978-952-343- 584-1 (verkkojulkaisu)

ISSN 1798-0089 (verkkojulkaisu)

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-584-1>

Helsinki, 2020

Esipuhe

Raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön vaikutuksista sikiöön tiedetään vähän. Vain muutaman kymmenen lääkkeen tiedetään varmasti aiheuttavan sikiövaurioita. Toisaalta vain harvan lääkkeen tiedetään olevan turvallisia raskausaikana käytettynä. Eettiset syyt rajoittavat mahdollisuuksia tutkia lääkkeiden käyttöä raskaana olevilla naisilla. Käyttöön tuleekin jatkuvasti uusia lääkkeitä, joilla tieto raskaudenaikaisen käytön turvallisuudesta perustuu vain prekliinisiin tutkimuksiin, joiden tulokset ovat suuntaa antavia eikä niitä voida suoraan soveltaa ihmiseen.

Kun riittävää tietoa lääkkeiden raskauden aikaisen käytön turvallisuudesta ei ole, voi äidin terveyden kannalta tärkeä lääkehoito jäädä määräämättä. Kroonisten sairauksien raskaudenaikainen lääkehoito on erityiskysymys: hoitamaton äidin perussairaus voi olla sekä äidille että sikiölle suurempi riski kuin lääkehoidon jatkaminen. Toisaalta lääkitykseen voi liittyä esimerkiksi suurentunut epämuodostumariski. Tällanne on haastava paitsi äidille myös lääkärille, joka hoitaa raskautta suunnittelevaa, raskaana olevaa tai imettävää äitiä.

Suomessa lääketurvallisuutta valvoo Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Tietoa lääkkeiden mahdollisista sikiövaikutuksista kertyy Fimean ylläpitämään lääkkeiden haittavaikutusrekisteriin. Tietoa sikiövaikutuksista kertyy myös Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämään epämuodostumarekisteriin. Kumpaankaan rekisteriin ei kuitenkaan saada kattavaa tietoa raskaudenaikaisesta lääkkeiden käytöstä ja niiden aiheuttamista epämuodostumista.

Lääkeostoista kertyy tietoa Kansaneläkelaitoksen (Kela) reseptitiedostoon, johon sairausvakuutuksen korvaamat ja korvauksen perusteena olevat lääkeostot kirjautuvat henkilötasolla. Reseptitiedoston avulla ei kuitenkaan ole mahdollista saada suoraan tietoa lääkkeiden vaikutuksista.

Tarve saada kohtuullisin resurssein ja tietosuojaa vaarantamatta luotettavaa ja kattavaa tietoa lääkkeiden raskaudenaikaisesta käytöstä ja vaikutuksista raskauden kulkuun, raskaana oleviin tai synnyttäneisiin naisiin, sikiöihin ja vastasyntyneisiin lapsiin sai Fimean, THL:n ja Kelan yhdistämään voimavaransa, rekisteritietonsa ja erityisosaamisensa. Ne käynnistivät 1.1.2008 yhteistyöhankkeen ”Lääkehoito ja raskaus”, jonka puitteissa voidaan yhdistää Kelan tiedot sairausvakuutuksesta korvattavista lääkeostoista THL:n syntymä-, epämuodostuma- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterien tietoihin ja analysoida tätä aineistoa.

Lääkehoito ja raskaus -hanke on tuottanut arvokasta tietoa raskauden aikaisen lääkkeiden käytön turvallisuudesta. Tässä raportissa on kuvattu projektin keskeiset tulokset raskauden aikaisesta lääkkeiden käytöstä ja sen vaikutuksista vastasyntyneiden terveyteen ja epämuodostumien kokonaisesiintyvyyteen syntyneillä lapsilla tai raskaudenkeskeytyksissä vuosina 1996–2016.

Hankkeen ohjausryhmään kuului edustus kaikista yhteistyötahoista: Liisa Näveri (Fimea), Erkki Palva (Fimea), Jaana Martikainen (Kela), Ilona Autti-Rämö (Kela),

Salla Säkkinen (THL), Päivi Hämäläinen (THL), Mika Gissler (THL) ja Sonja Kiu-
ru-Kuhlefelt (THL). Projektiryhmään kuuluivat Fimeasta Marja-Leena Nurminen ja
Hannes Enlund, THL:stä Maarit Leinonen, Anna-Maria Lahesmaa-Korpinen, Elisa
Huovinen, Mika Gissler, Annukka Ritvanen, Tomas Punto ja Anna Heino, Kelasta
Leena Saastamoinen ja Kristiina Tyrkkö sekä Teratologisesta tietopalvelusta Heli
Malm ja Maria Ellfolk. Kirjoittajat kiittävät projektiryhmää ja ohjausryhmää kaikes-
ta yhteistyöstä.

Liisa Näveri

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen ohjausryhmän puheenjohtaja

Tiivistelmä

Maarit Leinonen, Visa Martikainen, Maria Ellfolk, Anna Heino, Sonja Kiuru-Kuhlefelt, Heli Malm, Leena Saastamoinen, Mika Gissler. Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2016. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL). Raportti 16/2020. 81 sivua. Helsinki 2020.

ISBN 978-952-343-584-1 (verkkojulkaisu)

Lääkehoito ja raskaus -hanke selvittää lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön laajuutta Suomessa sekä arvioi raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön vaikutusta raskauteen, sikiöiden ja vastasyntyneiden lasten terveyteen sekä epämuodostumien esiintyvyyteen.

Tutkimusaineisto perustuu kansallisiin terveysrekistereihin: Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämien syntymä-, raskaudenkeskeyttämis- ja epämuodostumarekisterien sekä Kansaneläkelaitoksen (Kela) reseptitiedoston ja erityiskorvausoikeuksien tiedoston tietoihin. Raportin tutkimusaineisto muodostui vuosina 1996–2016 syntyneistä lapsista tai raskaudenkeskeytyksistä (n = 1 416 755). Aineistosta tutkittiin raskaudenaikaista lääkkeidenkäytön määrää ja laatua erikseen synnytykseen ja keskeytykseen päättäneille raskauksille. Lääkkeidenkäytön yhteyttä perinataaliterveyteen ja epämuodostumiin arvioitiin lääkeryhmätasolla. Lääkeostoja tarkasteltiin pääosin kuukausi ennen raskauden alkua ja/tai raskauden aikana.

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö oli yleistä, sillä yli puolet synnyttäneistä naisista oli ostanut vähintään yhtä lääkettä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana ja joka kolmas ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Synnyttäjät, joilla oli pitkäaikaissairauden vuoksi lääkkeisiin erityiskorvausoikeus, ja vanhemmat synnyttäjät käyttivät lääkkeitä yleisemmin kuin muut synnyttäjät. Synnyttäjien yleisimmät lääkkeiden erityiskorvaukseen oikeuttavat pitkäaikaissairaudet olivat astma (2,7 % synnyttäneistä), kilpirauhasen vajaatoiminta (0,8 % synnyttäneistä) ja epilepsia (0,7 % synnyttäneistä).

Lääkeostot raskauden aikana yleistyivät vuosina 1996–2016. Lääkkeitä ostaneiden osuus synnyttäjistä kasvoi 49 prosentista yli 60 prosenttiin. Erityiskorvaukseen oikeutettujen osuus synnyttäneistä kasvoi 5,6 prosentista 8,4 prosenttiin.

Käytetyin lääkeryhmä ATC-2-tasolla oli systeemiset bakteerilääkkeet, eli antibiootit, joita hankki 28 prosenttia synnyttäneistä. Seuraavaksi käytetyimpiä olivat nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet. Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö on lisääntynyt lähes kaikissa yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä vuosina 2012–2016 verrattuna aiempiin vuosiin.

Lääkkeiden käyttö oli yhteydessä suurentuneeseen perinataaliongelmien riskiin. Lääkkeille altistuneilla oli 23 prosenttia suurempi riski syntyä ennenaikaisesti ja 24

prosenttia suurempi riski syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena (LGA), kun synnyttäjää koskevat taustatekijät huomioitiin.

Syntyneillä lapsilla, jotka olivat altistuneet äidin lääkkeiden käytölle jokaisella raskauskolmanneksella, oli kuolleisuutta lukuun ottamatta enemmän perinataaliongelmia kuin vain osan raskausajasta altistuneilla. Sen sijaan jatkuva altistuminen vähensi merkittävästi kuolleena syntymisen ja imeväiskuolleisuuden riskiä. Monet suurentuneet perinataaliongelmien riskit kuitenkin todennäköisesti selittyvät raskaana olleen naisen perussairaudella.

Altistuminen lääkeaineelle raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana lisäsi lapsen tai sikiön epämuodostumariskiä yhdeksän prosenttia, kun raskaana olevaa koskevat taustatekijät huomioitiin. Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin myös synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen sairastaman pitkäaikaisen sairauden mukaan. Raskaana olleiden pitkäaikaissairaiden naisten lapsilla tai sikiöillä oli 25 prosenttia suurempi riski merkittäviin epämuodostumiin kuin lapsilla tai sikiöillä, joiden äidillä ei ollut mitään pitkäaikaista sairautta, kun raskaana olevaa koskevat taustatekijät huomioitiin.

Tutkimuksessa käytetty rekisteripohjainen aineisto on tuottanut merkittävää ja kattavaa väestötasoista tietoa raskaudenaikaisesta lääkkeiden käytöstä ja käytön turvallisuudesta jo yli 20 vuoden ajalta. Aineisto on arvokas, ja sen pohjalta on julkaistu useita tieteellisiä artikkeleita kansainvälisissä lehdissä. Lääkehoito ja raskaus-hanke on osoittanut, että raskaudenaikaista lääkkeiden käyttöä, turvallisuutta ja mahdollisia haittavaikutuksia on mahdollista tutkia ja seurata yhdistämällä kansallisia rekisteritietoja. Suuresta aineistosta huolimatta uusien lääkkeiden tullessa markkinoille on edelleen tarve kerätä lisää aineistoa ja tutkia yhteyksiä tarkemmin.

Avainsanat: lapsi, lisääntymisterveys, lääkkeet, lääkekorvaukset, perinataaliterveys, raskaudenkeskeytys, raskaus, synnyttäminen epämuodostuma, synnytys

Sammandrag

Maarit Leinonen, Visa Martikainen, Maria Ellfolk, Anna Heino, Sonja Kiuru-Kuhlefelt, Heli Malm, Leena Saastamoinen, Mika Gissler. Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2016 [Användning av läkemedel under graviditeten och hälsa hos nyfödda barn 1996–2016]. Institutet för hälsa och välfärd (THL). Rapport 16/2020. 81 sidor. Helsingfors, Finland 2020.

ISBN 978-952-343-584-1 (nätpublikation)

Syftet med Läkemedel och graviditet -projektet är att utvärdera mönstret för användning av läkemedel under graviditeten och uppskatta dess effekt på graviditetsresultaten, inklusive perinatal hälsa och betydande medfödda missbildningar.

Forskningsdata baserades på de nationella hälsoregistren: födelseregistret, registret över aborter och registret över medfödda missbildningar, alla underhållna av Institutet för hälsa och välfärd (THL). Information om receptbelagda läkemedel och läkemedelsersättning hos gravida kvinnor erhöles från registret över läkemedelsersättningar och specialersättningar för läkemedel, båda underhållna av FPA (Folkpensionsanstalten). Den slutliga forskningsdatabasen består av alla nyfödda barn och aborter i Finland mellan 1996 och 2016 (n = 1 416 755). I första hand inkluderades information om moderns läkemedelsköp mellan en månad före graviditeten och fram till slutet av graviditeten i studien.

Användning av läkemedel var vanligt under graviditeten. Mer än hälften av föderskor hade köpt minst ett receptbelagt läkemedel en månad före graviditeten och/eller under graviditeten. En tredjedel av kvinnorna hade köpt ett läkemedel under första trimestern. Läkemedelsköp var vanligare bland kvinnor som hade rätt till specialersättning på grund av en kronisk sjukdom och bland äldre kvinnor. De vanligaste kroniska sjukdomarna var astma (2,7 % av förlossarna), hypotyreos (0,8 %) och epilepsi (0,7 %).

Användningen av läkemedel under graviditeten ökade från 49 procent till över 60 procent av föderskor under åren 1996–2016. Andelen kvinnor med specialersättning för läkemedel på grund av kronisk sjukdom ökade under samma tidsperiod från 5,6 procent till 8,4 procent.

De vanligast köpta läkemedlen på ATC2-nivå var antibakteriella medel för systemisk användning, dvs. antibiotika. Av alla föderskor köpte 28 procent antibiotika en månad före och/eller under graviditeten. Den näst vanligaste gruppen läkemedel var nasala preparat. Användningen av läkemedel under graviditeten ökade i nästan alla grupper av de mest använda läkemedlen år 2012–2016 jämfört med tidigare år.

Användning av läkemedel under graviditeten var förknippad med ökad risk för flera perinatale komplikationer. Risken för prematur födsel var 23 procent större och

risk för stor födelsevikt för graviditetsåldern (LGA) var 24 procent större vid läkemedelsexponering efter justering av moderns bakgrundsfaktorer.

Barn som kontinuerligt hade blivit utsatt för moderns användning av läkemedel, dvs. exponering under varje graviditetstrimester, visade generellt större risk för perinatale komplikationer jämfört med barn som bara hade blivit utsatt tidvis under graviditeten. Emellertid minskade kontinuerlig exponering för moderns användning av läkemedel avsevärt risken för dödfödelse och dödlighet under det första leveåret. I de flesta fall kan den observerade risken för perinatale hälsoproblem förklaras av moderns kroniska sjukdom.

Kvinnor med läkemedelsköp under graviditetens första trimester och/eller en månad före graviditeten hade nio procent ökad risk för betydande medfödda missbildningar hos sina avkomlingar efter justering av moderns bakgrundsfaktorer. Moderns kroniska sjukdom ökade risken för betydande medfödda missbildningar hos avkomlingen med 25 procent efter justering av moderns bakgrundsfaktorer.

Det kommer att vara viktigt att fortsätta uppföljning av användningen av läkemedel under graviditeten och amningen, läkemedelssäkerhet och evaluering av möjliga skadliga effekter på fostret. Databasen har också gjort möjligt att utvärdera trender för användning av läkemedel under de senaste 20 åren. Vårt befolkningsbaserade material har visat att nationella hälsoregistren ger pålitlig och omfattande information för forskningsändamål om användning av läkemedel under graviditeten och om potentiella biverkningar av läkemedel hos fostret och nyfött barn. Läkemedel och graviditet -databasen har använts i stor utsträckning i nationell och internationell forskning och har resulterat i flera vetenskapliga artiklar. Även om datamängden är stor är det i framtiden viktigt att upprätthålla datainsamlingen för studier av nyligen marknadsförda läkemedel och för mer detaljerad forskning om olika förbindelser.

Nyckelord: barn, reproduktiv hälsa, medicin, ersättning, abort, graviditet, medfödd missbildning, förlossning, perinatal hälsa

Abstract

Maarit Leinonen, Visa Martikainen, Maria Ellfolk, Anna Heino, Sonja Kiuru-Kuhlefelt, Heli Malm, Leena Saastamoinen, Mika Gissler. Raskausajan lääkkeiden käyttö ja syntyneiden lasten terveys 1996–2016 [Maternal medication use during pregnancy and children's health 1996–2016]. Finnish Institute for Health and Welfare (THL). Report 16/2020. 81 pages. Helsinki, Finland 2020.

ISBN 978-952-343-584-1 (online publication)

The aim of the Drugs and Pregnancy project is to evaluate the pattern of medication use during pregnancy and to estimate the effect of medication use on pregnancy outcomes, including perinatal health and major congenital malformations.

The research data was based on the national health registers: the Medical Birth Register, the Register on Induced Abortions and the Register of Congenital Malformations, all maintained by the Finnish Institute for Health and Welfare (THL). Information on maternal prescription medicine use and drug reimbursements was obtained from the Register on Reimbursed Drug Purchases and the Register on Medical Special Reimbursements, both maintained by Kela (Social Insurance Institution of Finland). The final research database consisted of all births and induced abortions in Finland between 1996 and 2016 ($n = 1\,416\,755$). Primarily, information on maternal drug purchases between one month prior to pregnancy until the end of pregnancy were included in the study.

Maternal drug use was common. More than half of women giving birth had purchased at least one prescribed drug between one month prior to pregnancy and/or during the pregnancy. One third of women had purchased a drug during the first trimester. Drug purchases were more common among women entitled to a special reimbursement due to a chronic disease and among older women. The most common chronic diseases entitling to special refund of medicines were asthma (2.7 % of parturients), hypothyroidism (0.8 %) and epilepsy (0.7 %).

Medication use during pregnancy increased during the years 1996–2016 from 49 percent of women giving birth to over 60 percent. The proportion of women with a special reimbursement due to chronic disease increased during the same time period from 5.6 percent to 8.4 percent.

The most commonly purchased drugs on ATC-2 level were antibacterials for systemic use i.e. antibiotics. Of all parturients, 28 percent purchased antibiotics one month before and/or during pregnancy. The second most commonly used group of drugs was nasal preparations. Medication use during pregnancy has increased in almost in every group of most commonly used drugs in 2012–2016 in comparison with earlier years.

Medication use during pregnancy was associated with increased risk for several perinatal complications. The risk of preterm birth was 23 percent higher and the risk of large birth weight for gestational age (LGA) was 24 percent higher in those with drug exposure when adjusted for maternal characteristics.

Children who had been continuously exposed to maternal drug use i.e. exposure in each pregnancy trimester, showed in general greater risk for perinatal complications in comparison with children who had been only occasionally exposed. However, continuous exposure to maternal medication use substantially reduced the risk of stillbirth and mortality during the first year of life. In most cases the observed risk in perinatal health outcomes could be explained by a maternal chronic disease.

Women with drug purchases during the first trimester of pregnancy and/or one month before pregnancy had nine percent increased risk for major congenital anomalies in their offspring when adjusted for maternal characteristics. Maternal chronic illness also increased the risk for major congenital anomalies in the offspring by 25 percent when adjusted for maternal characteristics.

The continuous follow-up of medicine use during pregnancy and lactation, drug safety and possible harmful effects on the fetus are important. This study has also enabled the evaluation of drug use trends over the past 20 years. We show here that data collected from the national health registers offer reliable and extensive information for research purposes on drug use during pregnancy and potential adverse effects of drugs to the fetus and neonate. The Drugs and Pregnancy database has been widely used in national and international research and has resulted in several scientific papers. Although the dataset in this study was large, in the future it is important to maintain data collection for studies on newly marketed drugs and for more detailed research on the associations.

Keywords: child, reproductive health, medicine, reimbursement, abortion, pregnancy, congenital anomaly, delivery, perinatal health

Sisällys

Esipuhe.....	3
Tiivistelmä.....	5
Sammandrag.....	7
Abstract	9
Sisällys	11
Johdanto	13
Miten lääkehaitat tulevat esiin?	13
Raskaus ja pitkäaikaissairauksien hoito	14
Miten lääkehaittoja voidaan tutkia?	15
Tutkimuksen tarkoitus	18
Aineisto ja menetelmät	19
Tutkimusaineiston muodostaminen rekisteritiedosta	19
Syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterit.....	19
Epämuodostumarekisteri	19
Kelan reseptitiedosto ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedosto.....	19
Tutkimustietokanta.....	20
Käytetyt mittarit ja taustatekijät.....	20
Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja pitkäaikaissairaudet	21
Perinataaliterveys	21
Epämuodostumat	23
Tilastolliset menetelmät	24
Tulokset.....	25
Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja taustatekijät	25
Synnytykseen johtaneet raskaudet	25
Pitkäaikaissairaudet	28
Lääkeostojen määrä	30
Käytetyimmät lääkkeet	32
Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa.....	34
Keskeytykseen johtaneet raskaudet	37
Pitkäaikaissairaudet	40
Lääkeostojen määrä	41
Käytetyimmät lääkkeet.....	42
Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja perinataali-terveys.....	43
Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa yksisikiöisissä raskauksissa.....	43
Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja epämuodostumat	54
Yleinen lääkealtistuminen ja epämuodostumat	54
Lääkeaineryhmittäinen altistuminen ja epämuodostumat.....	57
Pitkäaikaissairaus ja epämuodostumat	57
Pohdinta.....	60

Hankkeen julkaisutoiminta.....	62
2020	62
2019	63
2018	63
2013-2017	64
2008-2012	64
Hankeraportit	65
Liitteet	66
Liite 1. Käsitteet ja määritelmät.....	66
Liite 2. Aineistossa esiintyvät anatomis-terapeuttis-kemiallisen (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokituksen pää- ja terapiaryhmien mukaiset ATC-luokat.....	70
Liite 3. Kelan lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedoston sairaudet ja lääkkeet	73
Liite 4. Kansainvälisen ICD-9 -tautiluokituksen mukaiset synnynnäisten epämuodostumien diagnoosiryhmät ja yhdistetyt diagnoosiryhmät	76
Liite 5. Tietolähteet.....	77
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL).....	77
Kansaneläkelaitos (Kela).....	78
Lähteet.....	80

Johdanto

Huoli ja tietoisuus lääkkeiden aiheuttamista sikiöhaitoista lisääntyivät 1960-luvun alun talidomidikatastrofin jälkeen. Talidomidin arvioidaan aiheuttaneen lukuisia sikiövaurioon liittyviä keskenmenoja sekä 8 000 lapselle vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia (Malm ja Ritvanen 2015). Mahdollisuudet tutkia lääkkeiden turvallisuutta raskaana olevilla ovat eettisistä syistä rajalliset. Lääkkeiden aiheuttamat epämuodostumat ovat harvinaisia, mutta suuret rekisteriaineistot mahdollistavat niiden esiintyvyyden selvittämisen.

Toistaiseksi valtaosasta lääkkeitä ei ole riittävästi tutkittua tietoa niiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuudesta. Lääkeyritykset ja viranomaiset ovat kannanotoissaan varovaisia, ja lääkärin on vaikea löytää luotettavaa tietoa eri valmisteiden turvallisuudesta harkitessaan lääkitystä raskaana olevalle tai raskautta suunnittelevalle naiselle.

Yli puolet suomalaisista raskaana olevista naisista käyttää vähintään yhtä reseptilääkettä raskauden aikana (Lahesmaa-Korpinen ym. 2014). Itsehoitolääkkeiden raskaudenaikaisesta käytöstä ei Suomessa ole tehty kattavaa tutkimusta. Merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia todetaan noin 5 prosentilla elävänä syntyneistä lapsista eli keskimäärin 2 800 lapsella vuosittain. Kuolleet syntyneistä ja ensimmäisen elinvuoden aikana kuolleista lapsista joka neljännellä todetaan merkittävä epämuodostuma (THL 2020). Synnynnäiseen epämuodostumaan johtavia syitä ei läheskään aina pystytty selvittämään. Kaikista epämuodostumatapauksista noin joka kymmenennen arvioidaan aiheutuvan ulkoisista tekijöistä.

Miten lääkehaitat tulevat esiin?

Lähes kaikki lääkkeet läpäisevät istukan ja kulkeutuvat sikiöön. Kuitenkin vain noin 30 lääkkeen tai lääkeryhmän tiedetään olevan selkeästi haitallisia sikiön kehitykselle. Epämuodostumien ohella lääkkeiden aiheuttamat sikiöhaitat voivat ilmetä lisääntyneenä keskenmenoriskinä, sikiökuolemana, kasvun hidastumana tai elinten toimintahäiriöinä. Raskausajan lääkkeiden käytöllä voi olla myös pitkäaikaisvaikutuksia lapseen. Lääkeaineen lisäksi lääkehaittojen riskiin vaikuttavat lääkkeen annostus ja raskauden vaihe.

Kahden hedelmöityksen jälkeisen viikon aikana varsinaisten epämuodostumien synnyn riski on pieni. Tarpeeksi voimakas haitallinen altistuminen voi tässä vaiheessa johtaa lähinnä varhaiseen keskenmenoon. Jotkut lääkkeet säilyvät kuitenkin pitkään elimistössä vielä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeenkin. Sikiön elimet alkavat kehittyä kuukautisten pois jäämisen aikoihin ja vahingollinen altistuminen voi

aiheuttaa epämuodostumia ensimmäisten 5–10 raskausviikon aikana. Keskushermosto kehittyy ja on altis haitallisille vaikutuksille koko raskauden ajan.

Jotkut lääkkeet voivat olla sikiölle haitallisia erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen (esim. verenpainelääkkeinä käytettävät reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet), ja osa lääkkeistä voi aiheuttaa sikiöhaittoja erityisesti raskauden puolivälin jälkeen (tulehduskipulääkkeet) (taulukko 1). Samoin esimerkiksi serotoniinijärjestelmään vaikuttavien masennuslääkkeiden käyttö erityisesti raskauden puolivälin jälkeen voi aiheuttaa lääkevaikutuksen kautta vastasyntyneelle hengitysvaikeuksia ja neurologisia oireita. Myös vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riski on kasvanut (Masarwa ym. 2019). Masennuslääkkeiden mahdollisia pitkäaikaisvaikutuksia lasten kognitiiviseen ja neuropsykiatriseen kehitykseen tunnetaan huonosti.

Raskaus ja pitkäaikaissairauksien hoito

Raskaana olevan naisen hyvinvointi luo perustan sikiön ja syntyvän lapsen kehitykselle, eikä äidille tärkeää lääkitystä saa raskauden takia lopettaa. Lääkitys tulisi kuitenkin valita siten, että se olisi käytössä olevista vaihtoehdoista turvallisimainen myös sikiön kannalta. Esimerkiksi lääkitystä vaativan astman hoitamatta jättäminen lisää selvästi sikiön ja vastasyntyneen riskiä vakaviin komplikaatioihin. Äidin psyykinen hyvinvointi on myös tärkeää turvata raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen.

Vaikka useat epilepsialääkkeet lisäävät epämuodostumariskiä, raskauden ja sikiön kannalta on huomattavasti suurempi riski, jos raskaana olevalle tärkeä epilepsialääkitys lopetetaan. Epilepsialääkkeistä natriumvalproaatin on kuitenkin todettu olevan erityisen haitallinen kehittyvälle sikiölle. Valproaatin raskauden aikainen käyttö lisää huomattavasti sikiön epämuodostuman riskiä ja aiheuttaa myös kehityksen viivästymistä (EMA 2018; Elkjaer ym. 2018; Tomson ym. 2019; Clayton-Smith ym. 2019). Valproaattia ei saa käyttää raskauden aikana paitsi tilanteissa, joissa epilepsian hoitoon ei ole olemassa mitään muita vaihtoehtoja.

Muita pitkäaikaissairauksia, joita joudutaan myös raskauden aikana hoitamaan lääkkeillä, ovat mm. psykiatriset sairaudet, diabetes, astma, verenpainetauti ja autoimmuunitaudit. Pitkäaikaissairauksien hoidossa käytössä olevista lääkkeistä on rekisteritutkimuksissa todettu, että niiden käyttö jatkuu myös raskauden aikana (Malm ym. 2003; Stephansson ym. 2011), mutta kuuriluontoisesti käytettävissä lääkehoidoissa lääkemääräyksien noudattaminen raskauden aikana on puutteellista (De Jong-Van den Berg ym. 1999).

Miten lääkehaittoja voidaan tutkia?

Tietoa ja kokemusta raskaudenaikaisen lääkityksen mahdollisista sikiövaikutuksista kertyy tilanteista, joissa lääkehoito on raskaana olevan naisen sairauden vuoksi välttämätöntä, tai lääkkeelle altistutaan aikana, jolloin raskauden alkamisesta ei ole vielä tietoa. Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset ovat raskauden aikana eettisistä syistä harvoin mahdollisia. Epämuodostumat ovat harvinaisia ja altistuminen haitallisellekin lääkkeelle aiheuttaa vaurion vain osalle sikiöistä. Harvinaisten haittojen toteamiseksi tarvitaan useita tuhansia raskauksia, joissa altistuminen on tapahtunut herkässä sikiön kehitysvaiheessa, jotta voidaan riittävän varmasti osoittaa lääkkeen ja mahdollisen sikiöhaitan välinen yhteys.

Lääkkeet aiheuttavat vaikutusmekanisminsa mukaisesti "tyyppiepämuodostumia" tai tyypillisten epämuodostumien yhdistelmiä eli moniepämuodostumia. Esimerkiksi epilepsian hoidossa käytettävät natriumvalproaatti ja karbamatsepiini aiheuttavat hermostoputken sulkeutumishäiriöitä. Synteettiset A-vitamiinijohdokset (retinoidit) aiheuttavat puolestaan kasvojen ja kallon luiden sekä sydämen epämuodostumia (Schardein 2000). Esimerkkejä raskauden aikana selkeästi haitallisista lääkkeistä on kerätty taulukkoon 1.

Raskaudenaikaisista lääkealtistumisista voidaan kerätä tietoa etenevästi esimerkiksi teratologisten tietopalveluiden ja lääkkeiden seurannassa käytettävien raskausrekisterien avulla tai takautuvasti terveydenhuollon kansallisista rekistereistä. Etenevässä kohorttitutkimuksessa seurataan tietylle lääkkeelle altistuneiden ja altistumattomien (verrokki) raskaana olevien naisten raskauden kulkua ajassa eteenpäin, ja tarkastellaan lopputulosmuuttujana raskauden kulkua, synnytystä ja vastasyntyneen terveyttä koskevia tekijöitä. Usein tarvitaan iso aineisto tilastollisesti merkitsevien erojen löytämiseksi. Menetelmä voi olla työläs ja kallis. Lisäksi ongelmaksi voivat muodostua tutkimus- ja raportointiharha (osallistuvat naiset raportoivat tutkijoiden oletettujen toiveiden mukaisesti) tai valikoitumisharha (osallistuvat naiset eivät edusta koko raskaana olevaa väestöä). Myös raskaana olevan hoidettava sairaus tai sairauden vaikeusaste voivat vaikuttaa lopputulokseen.

Tutkimus voidaan tehdä myös lähtemällä lopputulosmuuttujasta, kuten epämuodostumasta. Tällöin tiedot näiden naisten raskaudenaikaisesta lääkkeiden käytöstä kerätään takautuvasti niiltä naisilta, joiden raskaudessa sikiöllä tai syntyneellä lapsella on havaittu kyseinen poikkeavuus. Tällöin ongelmiksi saattavat muodostua sopivan verrokkiryhmän valitseminen, verrokkien kannustaminen tutkimukseen osallistumiseen sekä raportointi- ja muistiharha.

Taulukko 1. Esimerkkejä raskauden aikana selkeästi haitallisista aineista

Lääke tai aine	Riski
Etanoli	Epämuodostumat Keskushermostovaurion riski läpi koko raskauden (Jones ja Smith 1973)
Epilepsialääkkeet (valproaatti, karbamatsepiini, fenytoiini, topiramaatti)	Monenlaiset vaikeat epämuodostumat (Tomson ym. 2019). Hermostoputken sulkeutumishäiriö (valproaatti, karbamatsepiini) Sydämen, sukupuoli- ja virtsaelinten sekä raajojen epämuodostumat (valproaatti) Huuli-suulakihalkio (valproaatti, topiramaatti) Kehityksen viivästyminen (valproaatti) (Elkjaer ym. 2018)
Litium (psykoosilääke)	Sydämen rakennepoikkeavuudet (Kalter 2003; Patorno ym. 2017)
Migreeniin käytettävät ergotamiinijohdokset	Keskenmeno Sikiökuolema (Reuvers ja Schaefer 2007)
Misoprostoli (vatsahaavalääke, lisäksi käytössä lääkkeellisissä raskauden keskeyttämisissä)	Keskenmeno Epämuodostumat (erityisesti raajojen epämuodostumat) Keskushermostovaurio (Auffret ym. 2016)
Metotreksaatti (folaattiantagonisti, jota käytetään immunosuppressiivisena lääkkeenä reumasairauksien ja tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa)	Keskenmeno Epämuodostumat (sydämen rakennepoikkeavuudet ja raajojen epämuodostumat) (Verberne ym. 2019)
Mykofenolihappo	Keskenmenoriski jopa 50 prosenttia Monenlaiset vaikeat epämuodostumat, kuten sydämen rakennepoikkeavuudet, korvien (ulkokorva, välikorva) osittainen tai täydellinen puutos sekä luuston kehityshäiriöt (Hoelzenbein ym. 2012)
Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat verenpainelääkkeet	2. ja 3. raskauskolmanneksen aikaiseen käyttöön liittyy sikiön munuaisten kehityshäiriö (Barr 1994)
Synteettiset A-vitamiinijohdokset (isotretinoiini, asitretiini, alitretinoiini, tretinoiini)	Suuri riski (25 %) vaikeisiin keskushermosto- ja sydänpämuodostumiin (Lammer ym. 1988). Useat ryhmän lääkeaineista säilyvät elimistössä vielä pitkään käytön lopettamisen jälkeen.

Lääke tai aine	Riski
Syövän hoidossa käytettävät solunsalpaajat	Epämuodostumat, kasvun hidastuminen (Schardein 2000; Verberne ym. 2019)
Talidomidi (mm. multipppelin myelooman ja diskoidin lupuksen hoidossa)	Epämuodostumat (erityisesti raajapuutokset) (Malm ja Ritvanen 2015)
Tetrasykliinit (antibiootteja)	2. ja 3. raskauskolmanneksen käyttöön liittyy maitoham-paiden kiilleaurioita (Cohlan 1977)
Tulehduskipulääkkeet	Haitallinen vaikutus hedelmällisyyteen (munarakkulan puhkeaminen voi estyä) Mahdollinen keskenmenoriski 20. raskausviikolta eteenpäin toistuva käyttö voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten kypsymiseen 3. raskauskolmanneksen aikana haitallinen vaikutus sikiön verenkiertoon (Peruzzi 1999; Butler-O'Hara ja D'Angio 2002)
Varfariini	Sikiön verenvuodot, ruston ja luuston kehityshäiriöt (Nishimura ym. 2014)

Sekä etenevästi että jälkikäteen kerättävä tieto voidaan kerätä myös potilasasiakirjoista, kuten neuvola- ja sairauskertomuksista. Näin osa edellä mainituista harhan lähteistä karsiutuu, mutta toisaalta terveydenhoitajien ja kätilöiden keräämät ja rekisteriin merkityt lääketiedot voivat nekin osoittautua puutteellisiksi.

Hyvä tutkimusmenetelmä on hyödyntää kansallisia rekistereitä. Valtakunnalliset terveydenhuollon ja sosiaalihuollon rekisterit tarjoavat ainutlaatuisen mahdollisuuden selvittää raskauden aikaisen lääkealtistumisen vaikutuksia sikiön kehitykseen, synnytykseen ja lapsen myöhempään kehitykseen. Kaikissa rekistereissä oleva synnyttäjien tai raskauden keskeyttäneiden naisten henkilötunnus ja elävänä syntyneen lapsen henkilötunnus tai syntymä-/keskeyttämispäivä mahdollistavat tietojen yhdistämisen rekisteritietojen toisiokäyttöä ohjaavia lakeja noudattaen.

Rekisterien tiedot ovat kattavia, eivätkä tutkimus-, raportointi-, valikoitumis- tai muistiharhat vaikuta tuloksiin. Rekistereiden pitkäaikaisen tiedonkeruun myötä on mahdollista selvittää myös harvinaisia lääke- ja epämuodostumayhdistelmiä sekä altistumisen pitkäaikaisvaikutuksia.

Suomen lisäksi myös muissa Pohjoismaissa on vuosikymmenten ajan kerätty koko väestöä koskevia tietoja kansallisiin rekistereihin, ja hyödynnetty mm. syntymä- ja epämuodostumarekisterien tietoja tutkimuksessa yhdistämällä niitä apteekki- tai lääkekorvausrekistereihin perustuviin tietoihin (Rosen 2002; Furu ym. 2010). Rekisteritietojen kattavuus ja luotettavuus vaihtelevat suuresti maittain ja rekistereittäin.

Tutkimuksen tarkoitus

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen tarkoituksena on selvittää:

1. lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön määrää ja muutosta vuosina 1996–2016
2. lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön vaikutusta vastasyntyneiden lasten terveyteen ja
3. epämuodostumien kokonaisesiintyvyyttä eri lääkkeitä raskauden aikana käyttäneiden naisten syntyneillä lapsilla tai sikiöperusteisissa raskaudenkeskeytyksissä.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineiston muodostaminen rekisteritiedosta

Tutkimusaineisto muodostettiin yhdistämällä THL:n syntymä-, raskaudenkeskeyttämis- ja epämuodostumarekisterien sekä Kelan reseptitiedoston ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedoston tietoja. Erityiskorvausoikeuksien tiedosto sisältää erityiskorvausoikeudet sekä rajoitetut peruskorvausoikeudet. Aineisto muodostettiin ensin vuosien 1996–2006 tiedoista ja sitä täydennettiin myöhemmin vuosien 2007–2008, 2009–2010, 2011–2012, 2013–2014 ja 2015–2016 tiedoilla viidessä päivityksessä. Tämän raportti sisältää synnytykset ja raskaudenkeskeytykset Suomessa vuosina 1996–2016.

Syntymä- ja raskaudenkeskeyttämisrekisterit

THL:n syntymärekisteristä poimittiin tiedot vuosina 1996–2016 synnyttäneistä ja heidän lapsistaan. Raskaudenkeskeyttämisrekisteristä poimittiin tiedot naisista, joiden raskaus keskeytettiin vuosina 1996–2016. Lapsen syntymäpäivän/sikiön keskeyttämispäivän ja raskauden keston perusteella määriteltiin lääkeostojen poimintarajapäivämäärät: kolme kuukautta ennen raskauden alkua ja kolme kuukautta lapsen syntymän tai raskauden keskeytyksen jälkeen.

Epämuodostumarekisteri

THL:n epämuodostumarekisteriin kerätään tiedot Suomessa elävänä tai kuolleena syntyneistä lapsista tai sikiöperusteella keskeytetyistä raskauksista, joissa lapsella/sikiöllä on todettu ainakin yksi merkittävä synnynnäinen epämuodostuma. Merkittäväksi synnynnäiseksi epämuodostumaksi katsotaan rakenteelliset poikkeavuudet ja kromosomipoikkeavuudet. Epämuodostumarekisteristä poimittiin tiedot vuosina 1996–2016 syntyneistä lapsista tai sikiöistä ja heidän äideistään.

Kelan reseptitiedosto ja lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedosto

Kelan reseptitiedostosta poimittiin poimintarajapäivien perusteella vuosilta 1995–2017 sairausvakuutuksen korvaamat lääkeostot kullekin aineistoon kuuluvalla synnyttäjälle tai raskauden keskeyttäneelle naiselle kolme kuukautta ennen raskauden alkua, raskauden aikana ja kolme kuukautta lapsen syntymän tai raskauden keskeyttämisen jälkeen. Erityiskorvausoikeuksien tiedostosta poimittiin kaikki raskausaikana voimassaolevat erityiskorvausoikeudet ja rajoitetut peruskorvausoikeudet vuosilta 1996–2016 kullekin synnyttäjälle tai raskauden keskeyttäneelle naiselle raskauden ajalta. Tietojen poimintaedellytyksenä oli, että raskaana olleella oli suomalainen

henkilötunnus, hänen raskautensa oli päättynyt synnytykseen tai keskeytykseen Suomessa ja että lapsen syntymäpäivä tai raskauden keskeyttämispäivä oli tiedossa.

Tutkimustietokanta

Lopullinen tutkimustietokanta muodostettiin ensin luomalla yhdistelmäavain, joka sisälsi kunkin rekisterin oman satunnaisen tapausnumeron sekä näitä yhdistävät salatut lapsi-, äiti- ja monisikiökoodit niin, että kunkin rekisterin tiedot pysyivät erillisinä. Tutkimusaineistoon poimittiin vain pseudonymisoituja tapauksia.

THL ja Kela luovuttavat ylläpitämiensä rekisterien tietoja tieteelliseen tutkimukseen lainsäädännöllisten edellytysten täytyessä viranomaisluvalla. Fimea, THL ja Kela solmivat ”Lääkehoito ja raskaus” -hanketta koskevan yhteistyösopimuksen ja tutkimuksen tiedot saatiin viranomaisluvin (Stakes/3076/503/2008, THL/1322/6.02.00/2012 ja THL/2104/6.02.00/2017 sekä Kela 22/522/2008, 21/522/2013, 94/522/2017). Aineisto muodostettiin THL:ssa. Tutkimus tehtiin pelkästään rekisteritietojen perusteella eikä tutkittaviin oltu yhteydessä.

Käytetyt mittarit ja taustatekijät

Aineistosta tutkittiin raskaudenaikaista lääkkeiden käyttöä ja lääkkeiden vaikutuksia perinataaliterveyteen ja epämuodostumiin. Lääkkeiden käyttöä kuvaavana mittarina käytettiin lääkeostoa, eli samalla kertaa yhdellä lääkemääräyksellä toimitettua yhden valmisteen lääkemäärää. Lääkeostojen tarkasteluajankohtana huomioitiin yksi kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaika. Tämä sen vuoksi, että aineistoon saatiin mukaan myös tapaukset, joissa raskaus oli alkanut arvioitua aiemmin. Lisäksi elimistössä olevat lääkeaineet saattoivat edelleen vaikuttaa terveyteen, vaikka lääkeosto oli tapahtunut aikaisemmin.

Lääkeostojen ja lääkkeitä ostaneiden määriä tarkasteltiin lääkeryhmittäin ATC-luokituksen tasoilla ATC1-5 (Fimea 2018 ja liite 2). Luokituksen taso 1 (ATC-1) luokittelee lääkkeet niiden kohteena olevan tautiryhmän mukaisesti, taso 2 (ATC-2) niiden terapeuttisen alaryhmän mukaisesti ja ATC-luokituksen tarkin taso (ATC-5) ilmaisee lääkkeen sisältämän lääkeaineen tai lääkeaineiden yhdistelmän. Lääkeryhmittäisiä tarkasteluja tehtiin myös raskauden vaiheen, synnyttäneen tupakoinnin ja synnytys- tai keskeyttämisvuoden mukaan. Aineistosta selvitettiin lisäksi käytettyjen eri lääkeaineiden tai lääkeaineyhdistelmien määrää sekä lääkeostojen määrää raskautta kohti. Aineiston analyyseistä jätettiin pois perusvoiteet ja kliiniset ravintovalmisteet.

Pitkäaikaissairauksia tutkittiin tarkastelemalla Kelan tietoja erityiskorvaus-oikeuksista ja rajoitetuista peruskorvauksista (liite 4). Kelan myöntämän erityiskorvaus-oikeuden katsottiin olevan voimassa raskauden aikana eli kaikissa raskauden vaiheissa, kun yksikin päivä oikeuden voimassaoloajasta osui raskausajalle.

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja pitkäaikaissairaudet

Lääkkeiden käyttöä raskausaikana tarkasteltiin kaikilta tutkimusaineiston raskaana olleilta naisilta. Tarkastelut tehtiin erikseen synnytykseen ja keskeyttämiseen päätyneille raskauksille, pääasiallisesti raskauden ja/tai sitä edeltäneen kuukauden ajalta. Lääkkeiden käytön yleisyyttä ja sen muutoksia selvitettiin pääasiassa tarkastelemalla lääkkeitä ostaneiden sekä erikseen erityiskorvattuja lääkkeitä ostaneiden lukumäärää ja suhteellista osuutta. Raskaana olleiden naisten pitkäaikaissairauksien yleisyyttä selvitettiin lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien avulla.

Lääkkeiden käyttöä tarkasteltiin seuraavien taustatekijöiden mukaan:

- voimassa oleva erityiskorvausoikeus pitkäaikaissairauden lääkkeisiin raskauden aikana (kyllä, ei)
- ikä synnytys- tai raskaudenkeskeytys hetkellä (alle 20, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40 vuotta tai enemmän)
- pariteetti eli aiempien synnytysten lukumäärä (0, 1, 2, 3 tai enemmän)
- asuinkuntaan perustuva yliopistollisen sairaalan vastuualue (HUS, KYS, OYS, TAYS, TYKS) vuonna 2015
- asuinkuntaan perustuva sairaanhoitopiiri (Helsinki ja Uusimaa, Varsinais-Suomi, Satakunta, Kanta-Häme, Pirkanmaa, Päijät-Häme, Kymenlaakso, Etelä-Karjala, Etelä-Savo, Itä-Savo, Pohjois-Karjala, Pohjois-Savo, Keski-Suomi, Etelä-Pohjanmaa, Vaasa, Keski-Pohjanmaa, Pohjois-Pohjanmaa, Kainuu, Länsi-Pohja ja Lappi) tai Ahvenanmaan maakunta vuonna 2015
- ammattiin perustuva sosioekonominen asema (ylempi toimihenkilö, alempi toimihenkilö, työntekijä, opiskelija tai koululainen, yrittäjä tai muu)
- raskaudenaikainen tupakointi (ei, kyllä). Tieto äidin tupakoinnista saatiin syntymärekisteristä vain synnytykseen päätyneille raskauksille. Tarkastelussa naisen katsottiin tupakoineen raskauden aikana, vaikka hän olisi lopettanut tupakoinnin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Tarkasteltaessa lääkkeiden käyttöä raskauden eri vaiheissa käytettiin seuraavaa jaottelua:

- 1 kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmannes (PRE 1 kk + T1)
- 2. raskauskolmannes (T2)
- 3. raskauskolmannes (T3)
- 3 kuukautta raskauden jälkeen (POST 3kk)

Perinataaliterveys

Raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön ja perinataaliterveyden välistä yhteyttä tarkasteltiin yksisikiöisestä raskaudesta elävänä ($n = 1\,177\,399$) tai kuolleena ($n = 3\,701$) kuolleena syntyneillä lapsilla. Lisääntymisterveysmittarit suhteutettiin kaikkiin syntyneisiin. Syntyneisiin ei laskettu raskaudenkeskeytyksiä, joita tehtiin Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontaviraston (Valvira) luvalla 22+0–24+0 raskausviikoilla kansallisen ICD-10-tautiluokituksen synnytyksen määritelmän mukaisesti.

Perinataaliterveyden mittareina käytettiin seuraavia muuttujia ja määritelmiä:

- ennenaikaisuus: raskauden kesto alle 37 raskausviikkoa
- pienipainoisuus: syntymäpaino alle 2 500 grammaa
- pieni raskauden kestoon suhteutettu syntymäpaino, SGA (small for gestational age)
- suuri raskauden kestoon suhteutettu syntymäpaino, LGA (large for gestational age)
- kuolleisuus: kuolleen syntynyt lapsi tai kuolema imeväisiässä (0–364 vrk ikäisenä)

Synnyttäjän raskautta edeltävän kuukauden ja raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön vaikutusta vastasyntyneiden terveyteen tarkasteltiin seuraavilla vertailuilla:

- lääkkeiden käyttö vs. ei käyttöä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana
- lääkkeiden käyttö vs. ei käyttöä raskauden eri vaiheissa
 - kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmannes (PRE 1 kk + T1)
 - 2. raskauskolmannes (T2)
 - 3. raskauskolmannes (T3)
 - jatkuva altistus (PRE 1 kk + T1, T2 ja T3)
- jatkuva altistus vs. satunnainen käyttö

Lääkealtistukseksi määriteltiin mikä tahansa lääkeosto ATC-5-tasolla. Perinataaliterveyttä tarkasteltiin myös ATC-2-tasolla (Fimea 2018). Lääkeryhmittäisissä tarkasteluissa ei huomioitu muiden lääkkeiden käyttöä, eli sekä altistuneet että vertailuryhmän naiset olivat mahdollisesti käyttäneet muita kuin tutkittavia lääkkeitä. Lääkeryhmittäisissä tarkasteluissa ei huomioitu synnyttäjän pitkäaikaissairauksia.

Tiedot vastasyntyneiden perinataaliterveydestä perustuvat syntymärekisterin tietoihin. Raskauden kesto ja syntymäpaino kuuluvat sairaalasta tarkistettaviin tietoihin, mikäli tiedot puuttuvat tai niitä epäillä virheellisiksi. Tietojen luotettavuuden on osoitettu olevan vähintään hyvä (Gissler ym. 1995). Raskauden kestoon suhteutettu syntymäpaino: SGA, AGA (average for gestational age), LGA laskettiin vuoden 2013 kriteerien mukaisesti (Sankilampi ym. 2013).

Syntymärekisterin tieto kuolleen syntymisestä tai kuolemasta ensimmäisen elinviikon aikana tarkistetaan ja täydennetään Tilastokeskuksen kuolemansyyaineistosta, minkä jälkeen kuolintiedot ovat luotettavia (Gissler ym. 1994). Kuolleisuustiedot yhden viikon iän jälkeen yhden vuoden ikään asti perustuvat Tilastokeskuksen kuolemansyihin.

Epämuodostumat

Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön ja epämuodostumien välistä yhteyttä tarkasteltiin vuosina 1996–2016 yksisikiöisistä raskauksista elävänä tai kuolleenä syntyneillä lapsilla (n = 1 181 100) ja sikiöperusteisesti tehdyissä raskaudenkeskeytyksissä (n=5 999). Yhteensä havaintoja oli 1 187 099.

Lapsen tai sikiön lääkealtistumista tarkasteltiin ensimmäisen trimesterin ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana (PRE 1 kk + T1). Lääketarkasteluissa ei otettu huomioon synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaissairauksia, jonka vuoksi nainen oli ostanut kyseistä lääkettä.

Analyyseissä tarkasteltiin vain merkittäviä epämuodostumia. Lieviksi poikkeavuuksiksi tulkittiin EUROCATin (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en) poissulkulistan mukaiset vähäiset synnynnäiset poikkeavuudet. Merkittävänä epämuodostumatapauksena pidettiin lasta tai sikiötä, jolla oli vähintään yksi merkittävä epämuodostuma. Muiden katsottiin kuuluvan vertailuryhmään.

Epämuodostumia tarkasteltiin ICD-9-tautiluokituksen mukaisesti vertailemalla minkä tahansa merkittävien epämuodostumien tai epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä ja -riskiä. Nämä tarkastelut tehtiin sekä yleisellä minkä tahansa lääkkeen käytön huomioivalla tasolla, että yksityiskohtaisemmin lääkeryhmittäin ATC-luokituksen ATC-1-tasolla (Fimea 2018).

Vertailut tehtiin tarkasteltavalle lääkeryhmälle altistuneiden ja altistumattomien lasten ja/tai sikiöiden kesken. Vertailuryhmänä ei käytetty pelkästään tapauksia, joissa synnyttäjä tai raskauden keskeyttänyt nainen ei ollut käyttänyt mitään lääkkeitä tarkastelujakson aikana (lääkkeitä käyttämättömät), koska sekä tarkasteltavalle lääkkeelle altistuneiden että sille altistumattomien ryhmässä synnyttäjät ja raskauden keskeyttäneet naiset olivat käyttäneet myös muita lääkkeitä. Lisäksi synnyttäjillä tai raskauden keskeyttäneillä naisilla olisi ollut pitkäaikaisia sairauksia ja muiden lääkkeiden käyttöä pääsääntöisesti vain lääkkeelle altistuneiden ryhmässä, mikä olisi voinut vääristää vertailutuloksia.

Yksityiskohtaisemmat epämuodostumatarkastelut tehtiin ICD-9-tautiluokituksen mukaisesti diagnoosiryhmittäin ja näistä yhdistettyjen diagnoosiryhmien mukaan (liite 4). Kukin epämuodostumatapaus laskettiin yksittäiseen epämuodostumadiagnoosiryhmään vain kerran, mutta sama tapaus saattoi esiintyä useammassa eri diagnoosiryhmässä, jos eri elinryhmiin kuuluvia epämuodostumia oli useampia.

Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin erikseen synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen pitkäaikaissairauksien mukaan. Tarkasteluissa huomioitiin ne Kelan erityiskorvausoikeuskoodit, joille oli altistunut vähintään 100 lasta tai sikiötä koko tutkimusajanjaksona. Vertailuryhmä olivat tutkittavalle sairaudelle altistumattomat lapset tai sikiöt. Lääkkeiden käyttöä ei huomioitu näissä tarkasteluissa.

Tilastolliset menetelmät

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen vaikutusta perinataaliterveyteen, sikiökuolleisuuteen ja epämuodostumiin mitattiin ristitulosuhteella (odds ratio, OR) ja 95 prosentin luottamusvälillä. Tilastolliset analyysit tehtiin R-ohjelmistolla.

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja perinataaliongelmien esiintyvyyden välistä yhteyttä selvittäviin analyyseihin otettiin mukaan vain yksisikiöisistä raskauksista syntyneet lapset. Tilastollisissa analyyseissä mahdollisina sekoittavina tekijöinä huomioitiin seuraavat synnyttäjiä koskevat taustatekijät:

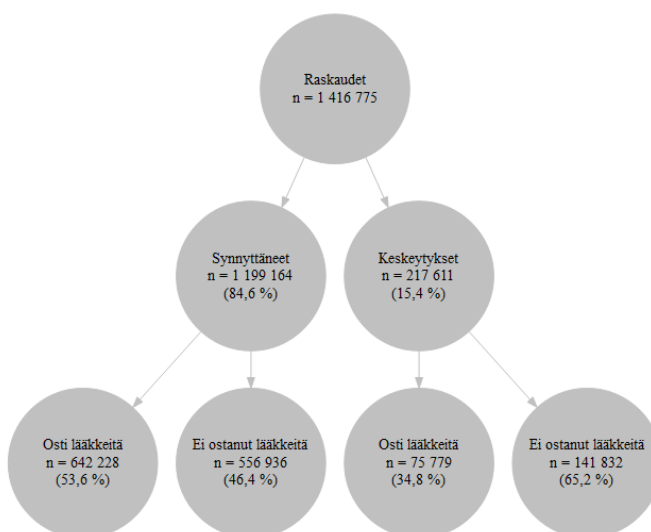
- lapsen syntymävuosi (jatkuva muuttuja)
- ikä synnytyshetkellä (jatkuva muuttuja)
- aiempi synnyttäneisyys (kyllä, ei, ei tietoa)
- asuinkuntaan perustuva yliopistollisen sairaalan vastuualue (HUS, KYS, OYS, TAYS, tai TYKS) vuoden 2015 kuntajoen mukaan
- ammattiin perustuva sosioekonominen asema (ylempi toimihenkilö, alempi toimihenkilö, työntekijä, opiskelija tai koululainen, yrittäjä, maanviljelijä tai vapaan ammatin harjoittaja sekä muu)
- raskaudenaikainen tupakointi (kyllä, ei, ei tietoa)

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyden välistä yhteyttä selvittävässä analyyseissä huomioitiin paitsi syntyneet lapset myös sikiöperusteiset raskaudenkeskeytykset. Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja epämuodostumien välisissä analyyseissä mahdollisina sekoittavina tekijöinä huomioitiin yllä mainittujen lisäksi myös muiden lääkkeiden käyttö (kyllä, ei).

Tulokset

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja taustatekijät

Lääkkeidenkäytön määrää ja laatua tarkasteltiin raskauksittain riippumatta sikiöiden tai syntyneiden lasten lukumäärästä kyseisessä raskaudessa. Tarkasteltuun aineistoon kuului kaikkiaan 1 199 164 synnytykseen johtanutta raskautta ja 217 611 raskaudenkeskeytystä (kuvio 1) vuosina 1996–2016. Synnyttäneistä naisista 53,6 prosenttia osti sairausvakuutuksesta korvattavia lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana. Vastaava osuus raskauden keskeyttäneillä naisilla oli 34,8 prosenttia.



Kuvio 1. Sairausvakuutuksesta korvattavien lääkkeiden ostot raskausaikana vuosina 1996–2016 synnyttäneillä ja raskauden keskeyttäneillä naisilla.

Synnytykseen johtaneet raskaudet

Kaikkiaan 642 228 synnytykseen johtaneessa raskaudessa ostettiin lääkkeitä raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen (kuvio 1 ja taulukko 2).

Ikä

Lääkkeiden käyttö lisääntyi selvästi iän myötä (taulukko 2). Iän myötä lisääntyivät myös pitkäaikaissairautensa vuoksi erityiskorvaukseen oikeutettujen naisten osuus kaikista synnyttäneistä sekä niiden naisten osuus, jotka ostivat erityiskorvattavia lääkkeitä.

Pariteetti

Synnyttäneistä naisista 41,4 prosenttia oli ensisynnyttäjiä (taulukko 2). Vähintään kolme kertaa synnyttäneitä oli 9,8 prosenttia kaikista synnyttäneistä naisista. Lääkkeiden käyttö oli keskimääräistä yleisempää naisilla, joilla oli kaksi tai useampia aikaisempia synnytyksiä. Heillä oli myös enemmän pitkäaikaissairautensa vuoksi myönnettyjä erityiskorvausoikeuksia.

Asuinalue

Synnyttäjien lääkkeiden käyttö oli melko tasaista kaikilla yliopistollisten sairaaloiden vastuualueilla, mutta vaihteli sairaanhoitopiireittäin (taulukko 2). Vähiten lääkkeitä hankittiin raskauden aikana Ahvenanmaalla (44,0 % synnyttäneistä). Yleisintä lääkkeiden käyttö oli Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä, jossa korvattuja lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana hankki 59,7 prosenttia synnyttäneistä. Synnyttäjien pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä Kuopion ja Oulun yliopistollisten sairaaloiden erityisvastuualueilla.

Taulukko 2. Vuosina 1996–2016 synnyttäneiden naisten lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan

	Synnytyksiä		Lääkkeitä ostaneet		Oikeus erityiskorvaukseen		Erityiskorvattavia lääkkeitä ostaneet		
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹
	1 199 164	100,0	642 228	53,6	84 958	7,1	58 085	4,8	68,4
Ikäryhmä									
Alle 20-vuotiaat	29 607	2,5	14 563	49,2	1 320	4,5	798	2,7	60,5
20–24-vuotiaat	189 601	15,8	93 608	49,4	10 177	5,4	6 548	3,5	64,3
25–29-vuotiaat	377 979	31,5	194 508	51,5	24 350	6,4	16 604	4,4	68,2
30–34-vuotiaat	376 633	31,4	206 872	54,9	28 330	7,5	19 575	5,2	69,1
35–39-vuotiaat	183 133	15,3	106 823	58,3	16 288	8,9	11 404	6,2	70,0
≥ 40-vuotiaat	42 211	3,5	25 854	61,2	4 493	10,6	3 156	7,5	70,2
Pariteetti									
0	496 971	41,4	265 931	53,5	34 386	6,9	23 892	4,8	69,5
1	401 213	33,5	212 114	52,9	27 914	7,0	18 848	4,7	67,5
2	181 381	15,1	98 558	54,3	13 370	7,4	9 026	5,0	67,5
≥ 3	117 940	9,8	64 885	55,0	9 195	7,8	6 261	5,3	68,1
Ei tietoa	1 659	0,1	740	44,6	93	5,6	58	3,5	62,4
Yliopistollisen sairaalan vastuualue									
HUS	420 825	35,1	225 213	53,5	26 295	6,2	18 247	4,3	69,4
TYKS	188 788	15,7	100 798	53,4	12 551	6,6	8 666	4,6	69,0
TAYS	233 666	19,5	125 640	53,8	16 552	7,1	11 209	4,8	67,7
KYS	169 445	14,1	92 254	54,4	14 294	8,4	9 380	5,5	65,6
OYS	184 213	15,4	97 850	53,1	15 237	8,3	10 570	5,7	69,4
Ei tietoa	2 227	0,2	473	21,2	29	1,3	13	0,6	44,8

	Synnytyksiä		Lääkkeitä ostaneet		Oikeus erityis- korvaukseen		Erityiskorvattavia lääkkeitä ostaneet		
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹
	1 199 164	100,0	642 228	53,6	84 958	7,1	58 085	4,8	68,4
Sairaanhoitopiiri									
Helsinki ja Uusimaa	362 861	30,3	194 907	53,7	22 264	6,1	15 495	4,3	69,6
Varsinais-Suomi	98 525	8,2	55 820	56,7	6 793	6,9	4 641	4,7	68,3
Satakunta	45 724	3,8	24 379	53,3	2 965	6,5	2 093	4,6	70,6
Kanta-Häme	35 456	3,0	19 528	55,1	2 659	7,5	1 854	5,2	69,7
Pirkanmaa	111 842	9,3	60 538	54,1	7 887	7,1	5 329	4,8	67,6
Päijät-Häme	42 075	3,5	20 855	49,6	2 536	6,0	1 703	4,0	67,2
Kymenlaakso	33 565	2,8	17 769	52,9	2 212	6,6	1 516	4,5	68,5
Etelä-Karjala	24 399	2,0	12 537	51,4	1 819	7,5	1 236	5,1	67,9
Etelä-Savo	19 106	1,6	10 071	52,7	1 467	7,7	942	4,9	64,2
Itä-Savo	8 267	0,7	4 497	54,4	672	8,1	451	5,5	67,1
Pohjois-Karjala	33 526	2,8	17 705	52,8	3 037	9,1	1 995	6,0	65,7
Pohjois-Savo	51 346	4,3	30 677	59,7	4 653	9,1	3 071	6,0	66,0
Keski-Suomi	57 200	4,8	29 304	51,2	4 465	7,8	2 921	5,1	65,4
Etelä-Pohjanmaa	44 293	3,7	24 719	55,8	3 470	7,8	2 323	5,2	66,9
Vaasa	38 737	3,2	18 049	46,6	2 417	6,2	1 689	4,4	69,9
Keski-Pohjanmaa	19 936	1,7	10 548	52,9	1 466	7,4	1 101	5,5	75,1
Pohjois-Pohjanmaa	110 227	9,2	58 653	53,2	9 096	8,3	6 227	5,6	68,5
Kainuu	15 302	1,3	8 561	55,9	1 501	9,8	999	6,5	66,6
Länsi-Pohja	14 280	1,2	7 099	49,7	1 045	7,3	741	5,2	70,9
Lappi	24 468	2,0	12 989	53,1	2 129	8,7	1 502	6,1	70,5
Ahvenanmaa	5 802	0,5	2 550	44,0	376	6,5	243	4,2	64,6
Ulkomaat/ei tietoa	2 227	0,2	473	21,2	29	1,3	13	0,6	44,8
Sosioekonominen asema									
Ylempi toimihenkilö	189 514	15,8	100 801	53,2	12 785	6,7	8 827	4,7	69,0
Alempi toimihenkilö	394 839	32,9	213 995	54,2	30 406	7,7	20 989	5,3	69,0
Työntekijä	155 543	13,0	81 562	52,4	9 911	6,4	6 715	4,3	67,8
Opiskelija	104 270	8,7	52 298	50,2	6 848	6,6	4 567	4,4	66,7
Yrittäjä/freelancer	23 911	2,0	13 062	54,6	1 723	7,2	1 183	4,9	68,7
Muu	61 791	5,2	31 297	50,6	4 528	7,3	3 092	5,0	68,3
Ei tietoa	269 296	22,5	149 213	55,4	18 757	7,0	12 712	4,7	67,8
Tupakointi									
Ei tupakoinut	989 415	82,5	523 969	53,0	69 826	7,1	48 123	4,9	68,9
Tupakoi	178 730	14,9	102 221	57,2	12 956	7,2	8 526	4,8	65,8
Ei tietoa	31 019	2,6	16 038	51,7	2 176	7,0	1 436	4,6	66,0
¹ Osuus erityiskorvaukseen oikeutetuista (n=84 958)									

Sosioekonominen asema

Sosioekonomisen aseman mukaan tarkasteltuna useimmin lääkkeitä hankkivat yrittäjät, maanviljelijät tai vapaan ammatin harjoittajat (freelancer), joista 54,6 prosenttia oli hankkinut korvattavia lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (taulukko 2). Vähiten lääkkeitä hankkivat puolestaan opiskelijat tai koululaiset (50,2 %). Pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä alemmilla toimihenkilöillä, mutta erot sosioekonomisten luokkien välillä olivat pääsääntöisesti verrattain pieniä.

Tupakointi

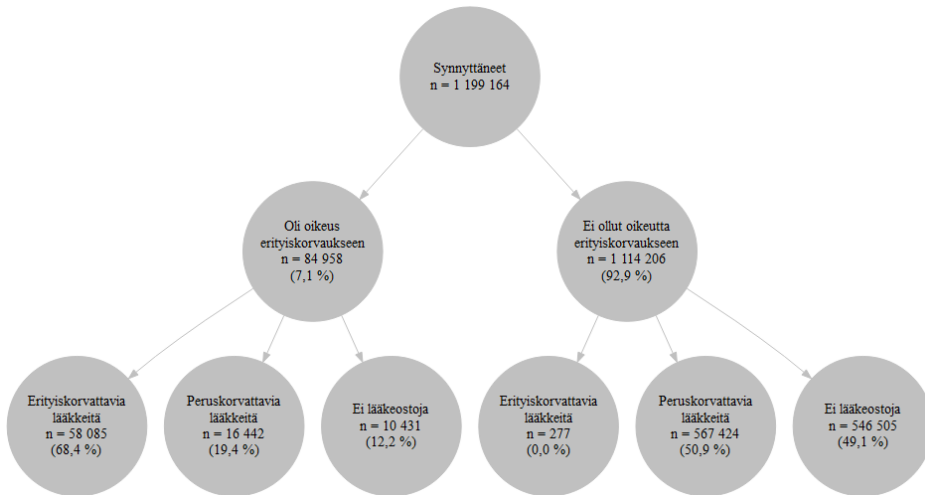
Synnyttäneistä naisista 14,9 prosenttia tupakoi raskauden aikana (taulukko 2). Tupakoivista naisista 57,2 prosenttia hankki korvattavia lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana, kun vastaava osuus tupakoimattomilla oli 53,0 prosenttia. Pitkäaikaissairauksien yleisyydessä ja erityiskorvattavia lääkkeitä ostaneiden naisten osuudessa ei ollut juurikaan eroa tupakoivien ja tupakoimattomien välillä.

Pitkäaikaissairaudet

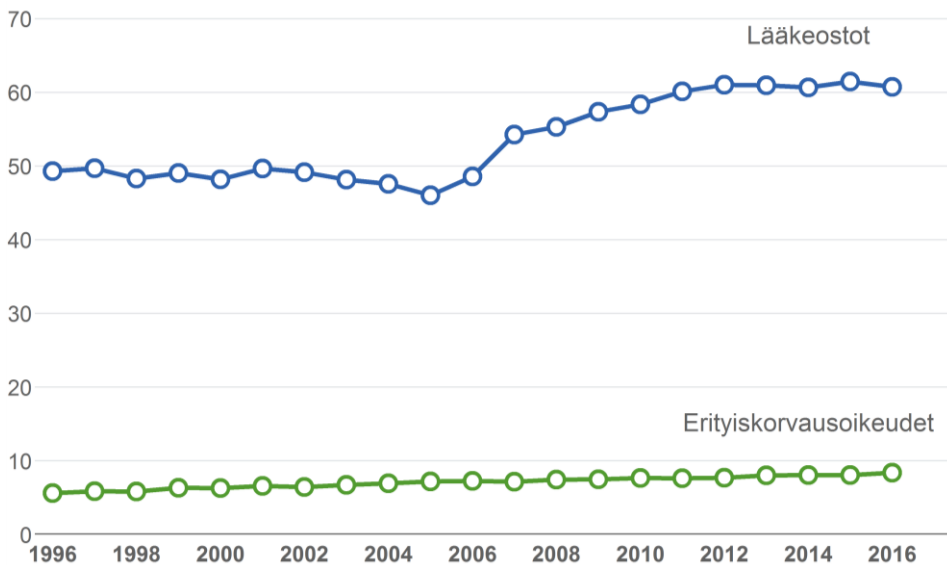
Synnyttäneistä 7,1 prosentilla eli 84 958 naisella oli raskauden aikana voimassa oleva erityiskorvausoikeus vähintään yhden pitkäaikaissairauden vuoksi (kuvio 2). Lukuun sisältyvät myös korvausoikeudet rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin. 87,8 prosenttia synnyttäjistä, joilla oli raskauden aikana ainakin yksi lääkehoitoa vaativa pitkäaikaissairaus, osti vähintään yhtä korvattavaa lääketta. Hieman yli puolet synnyttäjistä, joilla ei ollut erityiskorvausoikeuksia, osti lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana.

Vuosina 1996–2011 merkittäviä pitkäaikaissairauksia esiintyi 6,8 prosentilla synnyttäneistä, kun vastaava luku vuosina 2012–2016 synnyttäneillä oli 8,0 prosenttia. Erityiskorvaukseen oikeutettujen määrää suhteessa synnyttäneiden määrään on kasvanut varsin tasaisesti vuosittain ollen 5,6 prosenttia vuonna 1996 ja 8,4 prosenttia vuonna 2016 (kuvio 3). Erityiskorvaukseen oikeutetuista synnyttäneistä 8 567 naisella eli 10,1 prosentilla, oli useampi kuin yksi erityiskorvausoikeus.

Tarkasteltaessa lääkkeitä ostaneiden määrää suhteessa synnyttäneiden määrään synnytysvuoden mukaan väheni lääkkeiden käyttö raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen vuodesta 1996 (49,3 % synnyttäneistä) vuoteen 2005 (46,0 % synnyttäneistä) asti. Sitten lääkkeitä ostaneiden osuus on kasvanut yli 60 prosenttiin vuodesta 2011 eteenpäin (kuvio 3).



Kuvio 2. Sairausvakuutuksesta korvattavien lääkkeiden ostot raskausaikana korvauslajeittain vuosina 1996–2016 synnyttäneillä naisilla.



Kuvio 3. Raskausaikana lääkkeitä ostaneet ja erityiskorvaukseen oikeutetut. Osuus (%) kaikista vuosina 1996–2016 synnyttäneistä naisista synnytysvuoden mukaan.

Yleisin pitkäaikaissairaus oli astma, ja erityiskorvausoikeus astmalääkkeisiin oli lähes kolmella prosentilla synnyttäneistä naisista (taulukko 3, liite 3). Seuraavaksi yleisimmät sairaudet olivat kilpirauhasen vajaatoiminta, epilepsia, reumaattiset nivel tulehdukset ja diabetes. Yleisimmistä erityiskorvaukseen oikeuttavista pitkäaikaissairauksista kilpirauhasen vajaatoiminnan ja kroonisen verenpainetaudin perusteella myönnettyjä erityiskorvausoikeuksia oli vuosina 2012–2016 selvästi vähemmän kuin sitä edeltävästi.

Vuosina 2012–2016 kaikista Kelan korvausoikeuden saaneista naisista 69,3 prosenttia hankki erityiskorvattuja tai rajoitetusti peruskorvattavia lääkkeitä raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen. Vastaava osuus vuosina 1996–2011 synnyttäneillä oli 68,0 prosenttia. Erityiskorvattavia lääkkeitä hankkineiden osuudet vaihtelivat huomattavasti eri sairauksissa (taulukko 3). Diabetesta ja kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavista lähes jokainen oli ostanut lääkkeitä kyseisen sairauden vuoksi.

Lääkeostojen määrä

Synnyttäneillä ja raskausaikana lääkkeitä hankkineilla naisilla oli kullakin keskimäärin 3,4 lääkeostoa tarkasteluajanjaksolla. Yhteensä vuosina 1996–2016 synnyttäneet naiset tekivät kaikkiaan 2 210 144 sairausvakuutuksesta korvattua lääkeostoa. Näistä 88 prosenttia oli peruskorvattavien lääkkeiden ostoja ja 12 prosenttia erityiskorvattavien lääkkeiden ostoja.

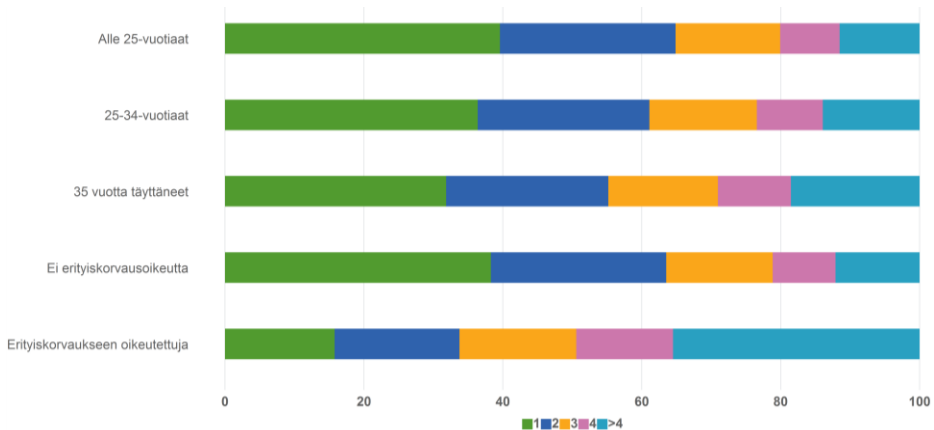
Pieni mutta runsaasti lääkkeitä käyttävä väestönosa nostaa keskiarvoa. Ostojen lukumäärä kaikkien lääkkeitä ostaneiden synnyttäneiden naisten keskuudessa vaihteli yhdestä reilusti yli sataan. Mediaani oli kaksi lääkeostoa raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen. Neljäsosalla lääkeostoja tehneistä naisista oli vain yksi lääkeosto ja neljäsosalla oli enemmän kuin neljä ostoa raskausaikana ja/tai kuukausi sitä edeltävästi.

Viiden tai useamman lääkeaineen käyttäminen oli yleisempää 35-vuotiailla ja sitä vanhemmilla sekä pitkäaikaissairailla synnyttäjillä (kuvio 4). Läkkeitä hankkineista synnyttäjistä, joilla oli oikeus erityiskorvattaviin lääkkeisiin, runsas neljännes oli ostanut raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen vähintään viittä eri lääkevalmistetta ja vähemmän kuin joka neljäs naisista oli hankkinut ainoastaan yhtä lääkevalmistetta.

Taulukko 3. Vuosina 1996–2016 synnyttäneiden naisten yleisimmät erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavat sairaudet ja erityiskorvattavien lääkkeiden ostot kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana

	Erityiskorvausoikeuksia						Erityiskorvattavia lääkkeitä ostaneet			
	1996–2011			2012–2016			1996–2011		2012–2016	
	n	% ¹	% ²	n	% ¹	% ²	n	% ³	n	% ³
Astma ja muut krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet	24 751	2,7	39,7	8 051	2,9	35,7	17 259	69,7	6 130	76,1
Kilpirauhasen vajaatoiminta	7 470	0,8	12,0	1 960	0,7	8,7	7 044	94,3	1 908	97,3
Epilepsia	6 019	0,7	9,6	2 101	0,7	9,3	3 993	66,3	1 324	63,0
Haavainen paksusuolen-tulehdus ja Crohnin tauti	4 616	0,5	7,4	2 283	0,8	10,1	3 589	77,8	1 830	80,2
Sidekudossairaudet ja reumaattiset niveltulehdukset	5 399	0,6	8,7	2 580	0,9	11,4	2 667	49,4	1 474	57,1
Diabetes	4 796	0,5	7,7	2 055	0,7	9,1	4 655	97,1	2 016	98,1
Psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt	2 950	0,3	4,7	1 665	0,6	7,4	1 860	63,1	1 044	62,7
Krooninen verenpainetauti	3 332	0,4	5,3	526	0,2	2,3	2 574	77,3	335	63,7
MS-tauti	579	0,1	0,9	493	0,2	2,2	168	29,0	231	46,9
Leukemiat ja muut pahanlaatuiset veri- ja imukudostaudit	513	0,1	0,8	241	0,1	1,1	138	26,9	58	24,1
Periytyvät rasva-aineenvaihdunnan häiriöt	393	0,0	0,6	123	0,0	0,5	83	21,1	28	22,8
Sukurauhasten vaikea vajaatoiminta	373	0,0	0,6	109	0,0	0,5	301	80,7	89	81,7
Krooniset sydämen rytmihäiriöt	311	0,0	0,5	129	0,0	0,6	169	54,3	72	55,8
Glaukooma	291	0,0	0,5	118	0,0	0,5	180	61,9	70	59,3
Krooninen sydämen vajaatoiminta	302	0,0	0,5	94	0,0	0,4	61	20,2	33	35,1
¹ Osuus kaikista synnytyksistä n= 918 581 vuosina 1996–2011 ja n=280 583 vuosina 2012–2016.										
² Osuus erityiskorvaukseen oikeutetuista n= 62 392 vuosina 1996–2011 ja n=22 566 vuosina 2012–2016.										
³ Lääkkeitä ostaneiden osuus kaikista kyseisen sairauden erityiskorvaukseen oikeutetuista.										

Tulokset



Kuvio 4. Lääkevalmisteiden lukumäärä raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan. Osuus (%) lääkevalmisteita hankkineista synnyttäneistä naisista vuosina 1996–2016.

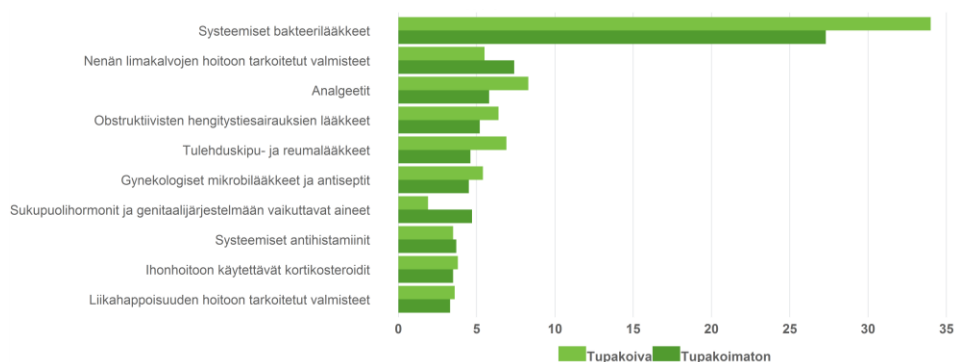
Käytetyimmät lääkkeet

Käytetyin lääkeryhmä ATC-2-tasolla oli systeemiset bakteerilääkkeet, joita hankki 28,8 prosenttia synnyttäneistä vuosina 2012–2016 (taulukko 4). Seuraavaksi käytetyimpiä olivat nenän limakalvojen hoitoon tarkoitettut valmisteet. Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö on lisääntynyt lähes kaikissa yleisimmin käytetyissä lääkeryhmissä vuosina 2012–2016 verrattuna aiempiin vuosiin. Eniten on lisääntynyt analgeettien käyttö käsittäen 14,4 prosenttia synnyttäneistä vuosina 2012–2016. Gynekologisten mikrobilääkkeiden käyttö puolestaan väheni.

Taulukko 4. Vuosina 1996–2016 synnyttäneiden naisten yleisimmin käytetyt lääkeryhmät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana

	ATC-koodi	Lääkkeitä ostaneet			
		1996–2011		2012–2016	
Lääkeryhmä		n	% ¹	n	% ¹
Systeemiset bakteerilääkkeet	J01	258 525	28,1	80 764	28,8
Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet	R01	60 318	6,6	24 626	8,8
Analgeetit	N02	33 839	3,7	40 540	14,4
Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet	R03	44 888	4,9	19 612	7,0
Tulehduskipu- ja reumalääkkeet	M01	40 411	4,4	19 211	6,8
Gynekologiset mikrobilääkkeet ja antiseptit	G01	49 302	5,4	6 848	2,4
Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet	G03	38 844	4,2	11 984	4,3
Systeemiset antihistamiinit	R06	26 201	2,9	17 732	6,3
Ihohoitoon käytettävät kortikosteroidit	D07	32 142	3,5	10 842	3,9
Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet	A02	19 416	2,1	20 945	7,5
Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat kemiallinen aine / aineyhdistelmät	N06	22 113	2,4	12 596	4,5
Kilpirauhasen toimintahäiriöiden hoito	H03	16 314	1,8	15 295	5,5
Silmätautien lääkkeet	S01	18 671	2,0	5 655	2,0
Diabeteslääkkeet	A10	14 845	1,6	8 832	3,1
Systeemiset viruslääkkeet	J05	12 334	1,3	7 950	2,8
¹ Osuus kaikista synnytyksistä n= 918 581 vuosina 1996-2011 ja n=280 583 vuosina 2012-2016.					

Tieto raskaudenaikaisesta tupakoinnista oli tiedossa 97,4 prosentilla synnyttäneistä (taulukko 2). Tupakoineista reilu kolmannes ja tupakoimattomista vajaa neljännes oli hankkinut systeemisiä bakteerilääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana (kuvio 5). Yleisimmin ostetuista lääkeryhmistä myös analgeettien sekä tulehduskipu- ja reumalääkkeiden käyttö oli huomattavasti yleisempää tupakoineilla kuin tupakoimattomilla naisilla. Sukupuolihormonien ja genitaalijärjestelmään vaikuttavien valmisteiden sekä nenän limakalvojen hoitoon tarkoitettujen valmisteiden käyttö oli sen sijaan selvästi tavallisempaa tupakoimattomilla kuin tupakoineilla naisilla.



Kuvio 5. Yleisimmin ostetut lääkeryhmät raskausaikana tupakoineilla ja tupakoimattomilla naisilla. Osuus (%) kaikista vuosina 1996–2016 synnyttäneistä naisista.

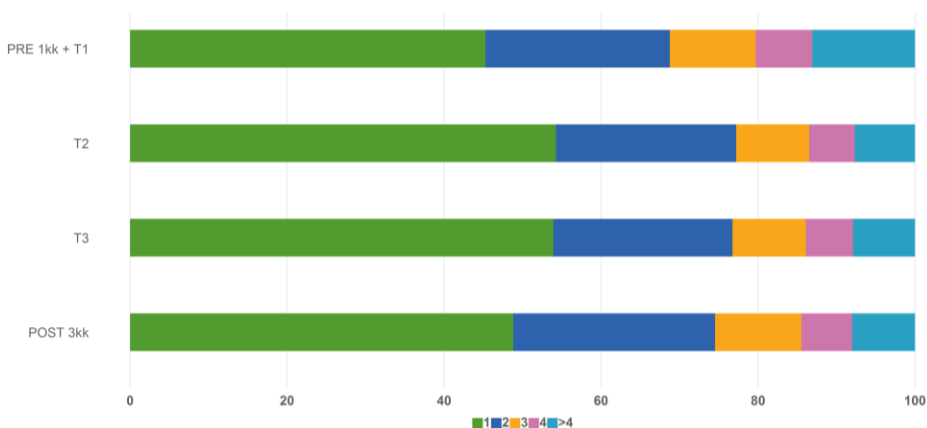
Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa

Kaikkiaan 53,6 prosenttia synnyttäneistä naisista hankki mitä tahansa sairausvakuutuksesta korvattavia lääkkeitä vähintään kerran jossakin vaiheessa raskautta ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana. Lääkkeitä ostaneiden määrä oli kuukausi ennen raskautta ja/tai ensimmäisellä raskauskolmanneksella selvästi toista ja kolmatta raskauskolmannekselta suurempi (kuvio 6). Lääkeostot myös lisääntyivät raskauden jälkeen selvästi loppuraskautteen verrattuna. Tarkasteltaessa ainoastaan erityiskorvattuja ja rajoitettuja peruskorvattuja lääkkeitä, lääkkeitä käyttö väheni hieman raskauden edetessä ja synnytyksen jälkeen.



Kuvio 6. Synnyttäneiden naisten lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa. Osuus (%) kaikista vuosina 1996–2016 synnyttäneistä naisista.

Hankittujen lääkeaineiden lukumäärät vähenivät hieman raskauden edetessä (kuvio 7). Raskauden ensimmäisen kolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana 45,3 prosenttia lääkkeitä hankkineista naisista osti vain yhtä lääkevalmistetta ja 31,2 prosenttia vähintään kolmea. Viimeisellä raskauskolmanneksella vain yhtä lääkettä ostaneiden osuus kaikista jaksolla tehdyistä ostoista oli 53,9 prosenttia. Vähintään kolmea lääkevalmistetta ostaneita oli 23,2 prosenttia.

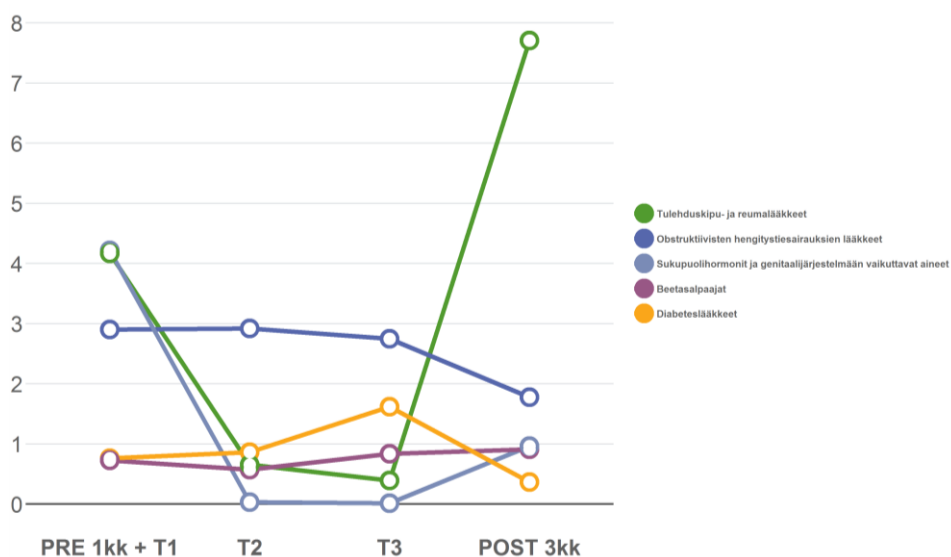


Kuvio 7. Lääkevalmisteiden lukumäärä raskauden eri vaiheissa. Osuus (%) ajanjaksolla lääkevalmisteita hankkineista vuosina 1996–2016 synnyttäneistä naisista.

Systeemiset bakteerilääkkeet olivat ylivoimaisesti käytetyin lääkeryhmä kaikissa raskauden vaiheissa. Niitä hankki joka kymmenes synnyttävä jokaisella raskauskolmanneksella ja joka viides raskauden jälkeen. Toiseksi käytetyin lääkeryhmä sen sijaan vaihteli raskauden eri vaiheissa. Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet olivat systeemisten bakteerilääkkeiden jälkeen käytetyin lääkeryhmä viimeisellä raskauskolmanneksella.

Tulehduskipu- ja reumalääkeostot vähenivät selvästi raskauden edetessä, mutta vastaavasti lisääntyivät voimakkaasti raskauden jälkeen (kuvio 8). Sukupuolihormoneita ja genitaalijärjestelmään vaikuttavia aineita ei ostettu käytännössä lainkaan toisella eikä kolmannella raskauskolmanneksella.

Diabeteslääkkeiden käyttö lisääntyi hieman toisella ja erityisesti kolmannella raskauskolmanneksella. Käytön lisääntyminen kuvastaa sitä, että osalla raskaana olevista raskausdiabeteksen ensisijainen hoito – eli ruokavalio ja liikunta – ei ole riittävä, vaan syntyvän lapsen hyvinvoinnin turvaamiseksi tarvitaan lisäksi lääkehoitoa. Myös beetasalpaajien käyttö lisääntyi raskauden kuluessa ja oli vielä synnytysjälkeenkin hieman suurempaa kuin alkuraskaudessa. Tätä selittää hypertensiivisten raskauskomplikaatioiden hoito, joka voi jatkua vielä synnytysjälkeenkin.

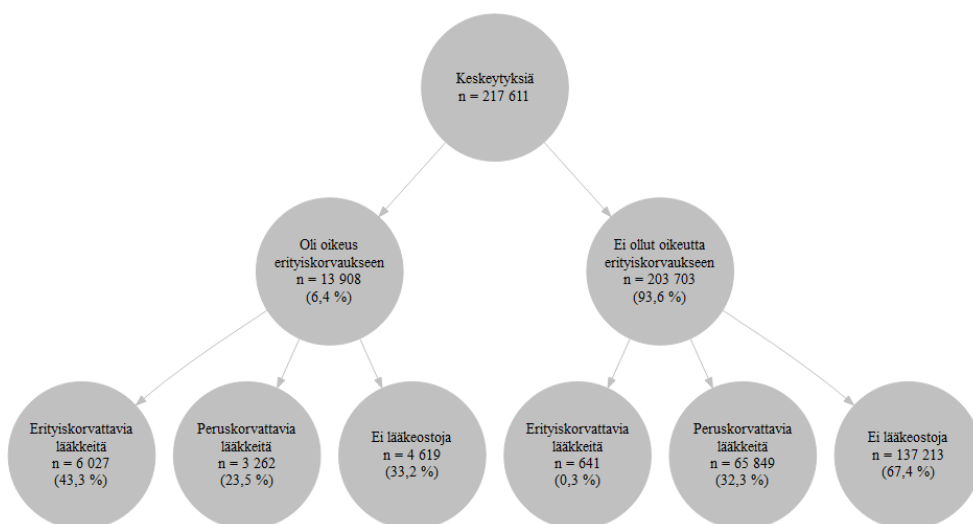


Kuvio 8. Eräitä käytetyimpiä lääkeryhmiä raskauden eri vaiheissa. Osuus (%) kaikista vuosina 1996–2016 synnyttäneistä naisista.

Keskeytykseen johtaneet raskaudet

Aineistoon kuului 217 611 raskaudenkeskeytystä vuosina 1996–2016 (kuvio 1 ja kuvio 9). Raskauden keskeyttäneistä 6,4 prosentilla eli 13 908 naisella oli raskauden aikana voimassa oleva erityiskorvausoikeus vähintään yhden pitkäaikaissairauden vuoksi (kuvio 9, taulukko 5). Lukuun sisältyvät myös korvausoikeudet rajoitetusti peruskorvattaviin lääkkeisiin.

66,8 prosenttia raskauden keskeyttäneistä naisista, joilla oli raskauden aikana ainakin yksi lääkehoitoa vaativa pitkäaikaissairaus, osti vähintään yhtä korvattavaa lääketta raskausaikana ja/tai kuukausi ennen raskautta. Kolmannes raskauden keskeyttäneistä naisista, joilla ei ollut oikeutta erityiskorvattaviin lääkkeisiin, osti lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana.



Kuvio 9. Sairausvakuutuksesta korvattavat lääkeostot raskausaikana korvauslajeittain vuosina 1996–2016 raskauden keskeyttäneillä naisilla.

Ikä

Raskauden keskeyttäneistä 45 prosenttia oli alle 25-vuotiaita (taulukko 5). Lääkkeiden käyttö lisääntyi selvästi iän myötä. Iän myötä lisääntyivät myös pitkäaikaissairautensa vuoksi erityiskorvaukseen oikeutettujen naisten osuus kaikista raskauden keskeyttäneistä sekä niiden naisten osuus, jotka ostivat raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen erityiskorvattavia lääkkeitä.

Taulukko 5. Vuosina 1996–2016 raskauden keskeyttäneiden naisten lääkkeiden käyttö kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan

	Keskeytyksiä		Lääkkeitä ostaneet		Oikeus erityiskorvaukseen		Erityiskorvattavia lääkkeitä ostaneet		
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹
	217 611	100,0	75 779	34,8	13 908	6,4	6 027	2,8	43,3
Ikäryhmä									
Alle 20-vuotiaat	42 317	19,4	11 744	27,8	1 687	4,0	665	1,6	39,4
20–24-vuotiaat	55 895	25,7	17 867	32,0	2 905	5,2	1 128	2,0	38,8
25–29-vuotiaat	43 384	19,9	15 868	36,6	2 905	6,7	1 224	2,8	42,1
30–34-vuotiaat	36 289	16,7	14 184	39,1	2 781	7,7	1 225	3,4	44,0
35–39-vuotiaat	27 093	12,5	10 918	40,3	2 396	8,8	1 186	4,4	49,5
≥ 40-vuotiaat	12 633	5,8	5 198	41,1	1 234	9,8	599	4,7	48,5
Pariteetti									
0	111 261	51,1	36 558	32,9	6 331	5,7	2 766	2,5	43,7
1	40 455	18,6	14 800	36,6	2 784	6,9	1 230	3,0	44,2
2	40 137	18,4	14 894	37,1	2 882	7,2	1 224	3,0	42,5
≥3	25 752	11,8	9 526	37,0	1 910	7,4	806	3,1	42,2
Ei tietoa	6	0,0	1	16,7	1	16,7	1	16,7	100,0
Sosioekonominen asema									
Ylempi toimihenkilö	10 550	4,8	3 799	36,0	721	6,8	346	3,3	48,0
Alempi toimihenkilö	37 425	17,2	13 532	36,2	2 784	7,4	1 374	3,7	49,4
Työntekijä	25 300	11,6	8 733	34,5	1 529	6,0	717	2,8	46,9
Opiskelija	43 939	20,2	12 533	28,5	2 076	4,7	931	2,1	44,8
Yrittäjä/freelancer	2 506	1,2	881	35,2	166	6,6	78	3,1	47,0
Muu	9 572	4,4	3 156	33,0	657	6,9	340	3,6	51,8
Ei tietoa	88 319	40,6	33 145	37,5	5 975	6,8	2 241	2,5	37,5
Yliopistollisen sairaalan vastuualue									
HUS	86 269	39,6	28 868	33,5	4 894	5,7	2 055	2,4	42,0
TYKS	34 327	15,8	12 307	35,9	2 047	6,0	857	2,5	41,9
TAYS	39 921	18,3	14 794	37,1	2 627	6,6	1 202	3,0	45,8
KYS	28 543	13,1	10 842	38,0	2 145	7,5	922	3,2	43,0
OYS	28 349	13,0	8 951	31,6	2 191	7,7	990	3,5	45,2
Ei tietoa	202	0,1	17	8,4	4	2,0	1	0,5	25,0

	Keskeytyksiä		Lääkkeitä ostaneet		Oikeus erityiskorvaukseen		Erityiskorvattavia lääkkeitä ostaneet		
	n	%	n	%	n	%	n	%	% ¹
	217 611	100,0	75 779	34,8	13 908	6,4	6 027	2,8	43,3
Sairaanhoitopiiri									
Helsinki ja Uusimaa	75 028	34,5	24 972	33,3	4 215	5,6	1 779	2,4	42,2
Varsinais-Suomi	19 113	8,8	7 731	40,4	1 139	6,0	471	2,5	41,4
Satakunta	8 174	3,8	2 666	32,6	491	6,0	217	2,7	44,2
Kanta-Häme	6 625	3,0	2 506	37,8	474	7,2	226	3,4	47,7
Pirkanmaa	19 192	8,8	7 658	39,9	1 264	6,6	556	2,9	44,0
Päijät-Häme	8 574	3,9	2 756	32,1	503	5,9	230	2,7	45,7
Kymenlaakso	6 963	3,2	2 561	36,8	411	5,9	167	2,4	40,6
Etelä-Karjala	4 278	2,0	1 335	31,2	268	6,3	109	2,5	40,7
Etelä-Savon	3 051	1,4	1 009	33,1	211	6,9	87	2,9	41,2
Itä-Savo	1 523	0,7	529	34,7	79	5,2	35	2,3	44,3
Pohjois-Karjala	5 914	2,7	2 141	36,2	483	8,2	216	3,7	44,7
Pohjois-Savo	8 999	4,1	3 708	41,2	727	8,1	315	3,5	43,3
Keski-Suomi	9 056	4,2	3 455	38,2	645	7,1	269	3,0	41,7
Etelä-Pohjanmaa	5 530	2,5	1 874	33,9	386	7,0	190	3,4	49,2
Vaasa	5 602	2,6	1 522	27,2	339	6,1	138	2,5	40,7
Keski-Pohjanmaa	2 313	1,1	676	29,2	134	5,8	58	2,5	43,3
Pohjois-Pohjanmaa	14 724	6,8	4 799	32,6	1 147	7,8	508	3,5	44,3
Kainuu	2 410	1,1	801	33,2	216	9,0	94	3,9	43,5
Länsi-Pohja	3 164	1,5	866	27,4	217	6,9	113	3,6	52,1
Lappi	5 738	2,6	1 809	31,5	477	8,3	217	3,8	45,5
Ahvenanmaa	1 438	0,7	388	27,0	78	5,4	31	2,2	39,7
Ulkomaat/ei tietoa	202	0,1	17	8,4	4	2,0	1	0,5	25,0
¹ Osuus erityiskorvaukseen oikeutetuista (n=13 908)									

Pariteetti

Hieman yli puolella raskauden keskeyttäneistä naisista ei ollut aiempia synnytyksiä (taulukko 5). Vähintään kolme kertaa synnyttäneitä oli 11,8 prosenttia kaikista raskauden keskeyttäneistä naisista. Lääkkeiden käyttö ja pitkäaikaissairauksien esiintyvyys oli keskimääräistä yleisempää naisilla, joilla oli aikaisempia synnytyksiä.

Sosioekonominen asema

Eniten raskauden keskeytyksiä tehtiin opiskelijoille, mutta tieto sosioekonomisesta asemasta puuttui 40,6 prosentilta raskauden keskeyttäneistä naisista (taulukko 5). Sosioekonomisen aseman mukaan tarkasteltuna useimmin lääkkeitä hankkivat alemmat toimihenkilöt, joista 36,2 prosenttia oli hankkinut korvattavia lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Vähiten lääkkeitä hankkivat puolestaan opiskelijat tai koululaiset (28,5 %). Pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä alemmilla toimihenkilöillä, mutta erot sosioekonomisten luokkien välillä olivat pääsääntöisesti verrattain pieniä.

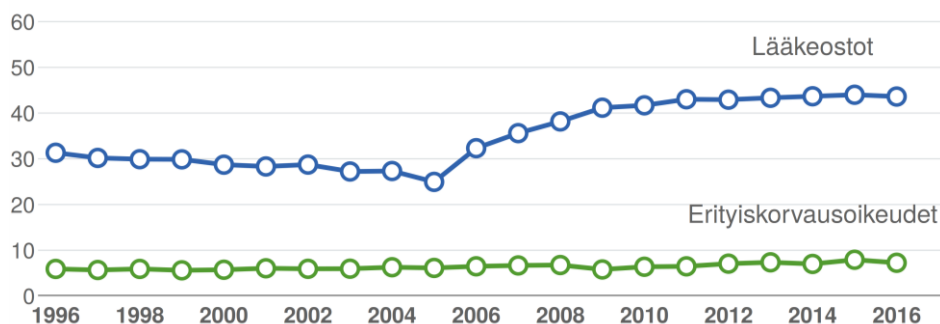
Asuinalue

Yli kolmannes raskaudenkeskeytyksistä tehtiin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä ja lähes neljä kymmenestä HUS:n erityisvastuualueella (taulukko 5). Raskauden keskeyttäneillä lääkkeiden käyttö oli keskimääräistä tavallisempaa Kuopion ja Tampereen yliopistollisten sairaaloiden vastuualueilla. Lääkkeiden käyttö vaihteli vielä selvemmin sairaanhoitopiireittäin. Vähiten lääkkeitä hankittiin raskauden aikana Ahvenanmaalla ja Vaasassa, joissa 27 prosenttia raskauden keskeyttäneistä osti lääkkeitä kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana. Yleisintä lääkkeiden käyttö oli puolestaan Pohjois-Savossa, jossa korvattuja lääkkeitä hankki 41,2 prosenttia raskauden keskeyttäneistä naisista. Synnyttäjien tapaan pitkäaikaissairaudet olivat yleisimpiä Kuopion ja Oulun yliopistollisten sairaaloiden vastuualueilla myös raskauden keskeyttäneillä.

Pitkäaikaissairaudet

Vuosina 1996–2011 merkittäviä pitkäaikaissairauksia esiintyi 6,1 prosentilla raskauden keskeyttäneistä naisista, kun vastaava luku vuosina 2012–2016 synnyttäneillä oli 7,3 prosenttia. Erityiskorvaukseen oikeutettujen määrää suhteessa raskauden keskeyttäneiden määrään on kasvanut maltillisesti vuodesta 1996 (5,9 %) vuoteen 2016 (7,3 %) (kuvio 10). Erityiskorvaukseen oikeutetuista 178 naisella eli 1,3 prosentilla oli voimassa useampi kuin yksi erityiskorvausoikeus.

Tarkasteltaessa lääkkeitä ostaneiden määrää suhteessa raskauden keskeyttäneiden määrään keskeytysvuoden mukaan väheni lääkkeiden käyttö raskausaikana ja/tai kuukausi sitä ennen vuodesta 1996 (31,3 % keskeyttäneistä) vuoteen 2005 (25,0 % synnyttäneistä) asti. Sittemmin lääkkeitä ostaneiden osuus on kasvanut ollen yli 40 prosenttia vuodesta 2009 eteenpäin (kuvio 10).



Kuvio 10. Raskausaikana lääkkeitä ostaneet ja erityiskorvaukseen oikeutetut. Osuus (%) kaikista vuosina 1996–2016 raskauden keskeyttäneistä naisista keskeytysvuoden mukaan.

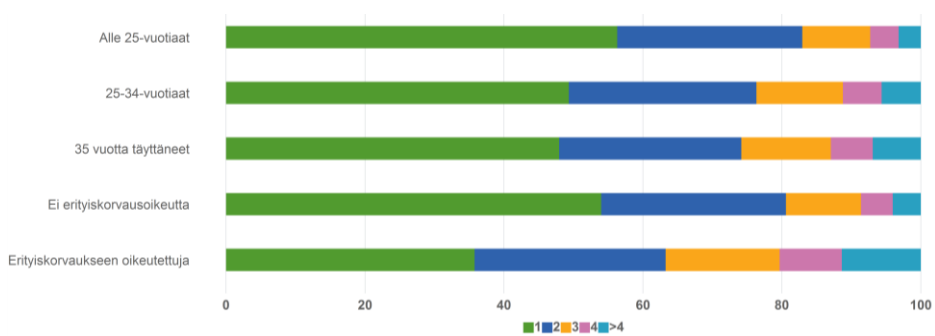
Yleisin pitkäaikaissairaus oli astma, ja erityiskorvausoikeus astmalääkkeisiin oli 2,1 prosentilla raskauden keskeyttäneistä naisista. Seuraavaksi yleisimmät sairaudet olivat epilepsia sekä psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt, joita esiintyi 0,8 prosentilla raskauden keskeytykseen päätyneistä naisista. Kilpirauhasen vajaatoimintaa ja diabetesta sairasti 0,6 prosenttia raskauden keskeyttäneistä.

Lääkeostojen määrä

Kaikkiaan vuosina 1996–2016 raskautensa keskeyttäneet naiset tekivät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskauden aikana 172 406 sairausvakuutuksesta korvattua lääkeostoa. Ostetuista lääkkeitä 93,0 prosenttia oli peruskorvattavia ja 7,0 prosenttia erityiskorvattavia.

Raskauden keskeyttäneillä ja raskausaikana lääkkeitä ostaneilla naisilla oli kullakin keskimäärin 2,3 lääkeostoa tarkasteluajanjaksolla. Lähes puolella (47,0 %) lääkkeitä ostaneista naisista oli vain yksi lääkeosto ja vajaalla kymmenyksellä (9,4 %) oli enemmän kuin neljä ostoa.

Raskauden keskeyttäneen naisen ikä ei suuresti vaikuttanut raskausaikaisten lääkeostojen määrään (kuvio 11). Raskauden keskeytykseen päätyneistä naisista, joilla oli oikeus erityiskorvattavaiin lääkkeisiin, reilu kolmannes oli hankkinut vain yhtä lääkevalmistetta. Vastaavasti naisista, joilla ei ollut pitkäaikaissairauksia, yli puolet oli hankkinut ainoastaan yhtä lääkevalmistetta ja vain viidennes vähintään kolmea lääkevalmistetta.



Kuvio 11. Lääkevalmisteiden lukumäärä raskausaikana eri taustatekijöiden mukaan. Osuus (%) lääkevalmisteita hankkineista raskauden keskeyttäneistä naisista vuosina 1996–2016.

Käytetyimmät lääkkeet

Käytetyin lääkeryhmä aineistossa ATC-2-tasolla oli systeemiset bakteerilääkkeet, joita hankki 13,8 prosenttia keskeytykseen päätyneistä vuosina 2012–2016 (taulukko 6). Seuraavaksi käytetyimpiä olivat tulehduskipu- ja reumalääkkeet. Raskaudenai- kainen lääkkeiden käyttö on lisääntynyt lähes kaikissa yleisimmissä lääkeryhmissä vuosina 2012–2016 verrattuna aiempiin vuosiin. Eniten on lisääntynyt analgeettien käyttö käsittäen 13,8 prosenttia raskauden keskeyttäneistä vuosina 2012–2016. Vain sukupuolihormonien ja genitaalijärjestelmään vaikuttavien aineiden ostot vähenivät.

Taulukko 6. Vuosina 1996–2016 raskauden keskeyttäneiden naisten yleisimmin käytetyt lääkeryhmät kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana

	ATC- koodi	Lääkkeitä ostaneet			
		1996–2011		2012–2016	
Lääkeryhmä		n	% ¹	n	% ¹
Systeemiset bakteerilääkkeet	J01	22 299	13,2	6 677	13,8
Tulehduskipu- ja reumalääkkeet	M01	9 679	5,7	6 048	12,5
Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloi- vat kemiallinen aine / aineyhdistelmät	N06	8 097	4,8	3 452	7,1
Analgeetit	N02	4 901	2,9	6 718	13,8
Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet	N05	4 601	2,7	2 025	4,2
Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet	R03	3 577	2,1	1 546	3,2
Systeemiset sienilääkkeet	J02	3 379	2,0	797	1,6
Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet	R01	2 994	1,8	959	2,0
Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet	G03	2 946	1,7	426	0,9
Systeemiset antihistamiinit	R06	2 860	1,7	978	2,0
Ihohoitoon käytettävät kortikosteroidit	D07	2 361	1,4	728	1,5
Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet	A02	2 065	1,2	1 006	2,1
Lihasrelaksantit	M03	1 983	1,2	988	2,0
Epilepsialääkkeet	N03	1 542	0,9	739	1,5
Kilpirauhasen toimintahäiriöiden hoito	H03	1 243	0,7	949	2,0
¹ Osuus kaikista raskaudenkeskeytyksistä n= 169 084 vuosina 1996–2011 ja n=48 527 vuosina 2012–2016.					

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja perinataali-terveys

Tutkittaessa raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön vaikutuksia perinataaliterveyteen, analyyseissä huomioitiin ainoastaan yksisikiöisistä raskauksista syntyneet lapset (n=1 181 100). Näistä raskauksista 99,7 prosenttia päättyi elävän ja 0,3 prosenttia kuolleen lapsen syntymään.

Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa yksisikiöisissä raskauksissa

Kaikkiaan 53,4 prosenttia synnyttäneistä naisista hankki korvattuja lääkkeitä vähintään kerran jossakin vaiheessa raskautta ja/tai sitä edeltävän kuukauden aikana, kun huomioitiin ainoastaan yksisikiöiset raskaudet. Lääkkeiden käyttö on selvästi lisääntynyt viimeisen viiden vuoden aikana, jolloin kuusi kymmenestä synnyttäjistä teki vähintään yhden korvatun lääkeoston raskausaikana tai kuukausi ennen raskautta (taulukko 7).

Lääkkeiden käyttö vuosina 2012–2016 verrattuna aiempiin vuosiin on lisääntynyt kaikissa raskauden vaiheissa. Kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmanneksella neljä raskaana olevaa kymmenestä käytti vähintään yhtä lääkettä. Toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella lääkkeitä osti joka kolmas.

Jatkuva altistuminen oli lapsella, jonka äiti oli käyttänyt jotakin lääkettä kuukausi ennen raskautta ja/tai 1. raskauskolmanneksella sekä kaikilla raskauskolmanneksella synnytykseen asti (PRE 1 kk + T1, T2 ja T3). Myös kaikissa raskaudenvaiheissa altistuneiden määrä on lähes kaksinkertaistunut noin 8 prosentista vuosina 1996–2011 noin 15 prosenttiin vuosina 2012–2016.

Taulukko 7. Lääkkeiden käyttö raskauden eri vaiheissa yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2016 syntyneillä lapsilla altistumisjakson mukaan

Raskauden vaihe	Lääkealtistus 1996–2011		Lääkealtistus 2012–2016	
	n	%	n	%
Kuukausi ennen ja/tai raskausaika	462 000	51,1	168 361	60,8
Kuukausi ennen ja/tai 1. raskauskolmannes	282 711	31,3	108 924	39,4
2. raskauskolmannes	221 579	24,5	92 466	33,4
3. raskauskolmannes	221 294	24,5	93 638	33,8
Jatkuva altistuminen	71 658	7,9	40 031	14,5

Altistuminen mille tahansa lääkkeelle kuukausi ennen raskautta ja/tai raskausaikana lisäsi kaikkien tutkittujen perinataalikomplikaatioiden riskiä (taulukko 8). Tulokset olivat, kuolleisuutta lukuun ottamatta, tilastollisesti merkitseviä senkin jälkeen, kun synnyttäjää koskevat taustatekijät huomioitiin. Eniten lääkealtistuminen lisäsi riskiä syntyä raskauden kestoon nähden suuripainoisena ja riskiä syntyä ennenaikaisesti. Lääkkeille altistuneilla oli 23 prosenttia (95 %:n luottamusväli 20–25 prosenttia) suurempi riski syntyä ennenaikaisesti ja 24 prosenttia (95 %:n luottamusväli 22–27 prosenttia) suurempi riski syntyä raskauden kestoon nähden suuripainoisena (LGA).

Eri raskauden vaiheista, altistuminen mille tahansa lääkkeelle raskauden 2. raskauskolmanneksella lisäsi voimakkaimmin kaikkien tutkittujen perinataalikomplikaatioiden riskiä. Altistumattomiin nähden näissä perinataaliongelmassa riski oli 13–39 prosenttia suurempi synnyttäjän taustatekijät huomioiden. Loppuraskauden, eli 3. raskauskolmanneksen, lääkealtistus puolestaan vähensi merkitsevästi pienipainoisuuden, vakioitu OR 0,88 (95 %:n luottamusväli 0,86–0,90) sekä kuolleena syntymisen ja imeväiskuolleisuuden, vakioitu OR 0,63 (95 %:n luottamusväli 0,59–0,67) riskiä samalla jaksolla altistumattomiin lapsiin verrattuna.

Lääkealtistumista arvioitiin myös sen intensiteetin mukaisesti. Syntyneillä lapsilla, joilla oli ollut jatkuva lääkealtistuminen, oli kuolleisuutta lukuun ottamatta enemmän perinataaliongelmia kuin vain osan raskausajasta altistuneilla. Sen sijaan altistuminen mille tahansa lääkkeelle jokaisella raskauskolmanneksella vähensi merkitsevästi kuolleena syntymisen ja imeväiskuolleisuuden riskiä satunnaisesti altistuneisiin lapsiin verrattuna, vakioitu OR 0,83 (95 %:n luottamusväli 0,72–0,95). Jatkuva altistuminen lisäsi kaikkein voimakkaimmin riskiä syntyä raskauden kestoon nähden suuripainoisena, vakioitu OR 1,61 (95 %:n luottamusväli 1,53–1,69).

Taulukko 8. Raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön yhteys perinataali-terveyteen yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2016 syntyneillä lapsilla altistumisjakson mukaan

	Lääkealtistuminen		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
1 kk ennen ja/tai raskausaika				
Ennenaikaisuus	4,6 %	3,7 %	1.27 (1.25–1.30)	1.23 (1.20–1.25)
Pienipainoisuus	3,5 %	2,9 %	1.19 (1.16–1.21)	1.15 (1.13–1.17)
SGA	3,7 %	3,3 %	1.10 (1.08–1.13)	1.08 (1.06–1.10)
LGA	2,9 %	2,3 %	1.27 (1.24–1.30)	1.24 (1.22–1.27)
Kuolleisuus	0,6 %	0,5 %	1.09 (1.04–1.14)	1.02 (0.97–1.07)
1 kk ennen ja/tai 1. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	5,0 %	3,7 %	1.36 (1.34–1.39)	1.29 (1.27–1.31)
Pienipainoisuus	3,7 %	2,9 %	1.27 (1.25–1.30)	1.20 (1.18–1.23)
SGA	3,8 %	3,3 %	1.15 (1.13–1.17)	1.09 (1.07–1.11)
LGA	3,0 %	2,5 %	1.24 (1.21–1.27)	1.25 (1.22–1.28)
Kuolleisuus	0,6 %	0,5 %	1.14 (1.08–1.20)	1.07 (1.01–1.12)
2. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	5,2 %	3,8 %	1.43 (1.40–1.45)	1.39 (1.36–1.41)
Pienipainoisuus	4,0 %	2,9 %	1.35 (1.32–1.38)	1.32 (1.29–1.35)
SGA	3,9 %	3,4 %	1.14 (1.12–1.16)	1.13 (1.11–1.16)
LGA	3,3 %	2,4 %	1.40 (1.36–1.43)	1.34 (1.31–1.37)
Kuolleisuus	0,7 %	0,5 %	1.30 (1.23–1.37)	1.21 (1.15–1.27)
3. raskauskolmannes				
Ennenaikaisuus	4,1 %	4,1 %	1.02 (1.00–1.04)	0.99 (0.97–1.01)
Pienipainoisuus	3,0 %	3,3 %	0.90 (0.88–0.92)	0.88 (0.86–0.90)
SGA	3,7 %	3,4 %	1.09 (1.06–1.11)	1.09 (1.06–1.11)
LGA	3,3 %	2,4 %	1.44 (1.40–1.47)	1.36 (1.33–1.39)
Kuolleisuus	0,4 %	0,6 %	0.68 (0.64–0.72)	0.63 (0.59–0.67)
Jatkuva altistus				
Ennenaikaisuus	5,9 %	4,1 %	1.54 (1.47–1.60)	1.39 (1.34–1.45)
Pienipainoisuus	4,2 %	3,2 %	1.34 (1.28–1.41)	1.21 (1.15–1.27)
SGA	4,8 %	3,4 %	1.37 (1.31–1.43)	1.27 (1.21–1.33)
LGA	4,1 %	2,6 %	1.68 (1.60–1.76)	1.61 (1.53–1.69)
Kuolleisuus	0,5 %	0,6 %	0.97 (0.85–1.11)	0.83 (0.72–0.95)
Ennenaikaisuus = raskauden kesto alle 37 raskausviikkoa; Pienipainoisuus = syntymäpaino alle 2500 grammaa; LGA = suuri raskauden kestoon suhteutettu syntymäpaino, SGA = pieni raskauden kestoon suhteutettu syntymäpaino; Kuolleisuus = kuolleena syntynyt lapsi / kuolema imeväisiässä (0–364 vrk);				
¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi;				
² Vakioitu lapsen syntymävuosi, äidin ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, äidin sosio-ekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.				

Taulukko 9. Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön yhteys ennenaikaisuuteen yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2016 syntyneillä lapsilla lääke-ryhmittäin ATC-2-tasolla

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskaut- ta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
A01	5,1 %	4,6 %	1.06 (0.87–1.30)	1.13 (0.92–1.39)
A02	4,5 %	4,6 %	1.03 (0.98–1.09)	0.95 (0.91–1.00)
A03	4,6 %	4,6 %	1.05 (0.92–1.18)	1.03 (0.91–1.17)
A04	6,2 %	4,6 %	1.48 (1.07–2.06)	1.43 (1.03–1.99)
A05	8,7 %	4,5 %	2.10 (1.91–2.30)	2.02 (1.84–2.22)
A06	4,4 %	4,6 %	0.97 (0.86–1.10)	0.94 (0.83–1.06)
A07	6,0 %	4,5 %	1.36 (1.24–1.49)	1.32 (1.20–1.44)
A10	12,2 %	4,3 %	3.23 (3.10–3.36)	3.01 (2.89–3.14)
A12	6,8 %	4,5 %	1.61 (1.43–1.82)	1.47 (1.30–1.66)
B01	7,5 %	4,5 %	1.80 (1.69–1.93)	1.70 (1.59–1.82)
B02	12,8 %	4,5 %	3.18 (2.81–3.60)	3.10 (2.74–3.52)
B03	6,4 %	4,6 %	1.50 (1.13–1.99)	1.36 (1.03–1.81)
C01	8,2 %	4,5 %	1.92 (1.69–2.18)	1.87 (1.64–2.12)
C03	16,4 %	4,5 %	4.09 (3.41–4.91)	3.59 (2.99–4.32)
C05	3,5 %	4,6 %	0.75 (0.65–0.86)	0.74 (0.65–0.85)
C07	11,0 %	4,4 %	2.65 (2.52–2.79)	2.54 (2.42–2.67)
C08	18,8 %	4,4 %	5.04 (4.70–5.40)	4.80 (4.48–5.15)
C09	16,1 %	4,5 %	4.15 (3.66–4.70)	3.65 (3.22–4.14)
C10	15,6 %	4,5 %	3.90 (3.14–4.85)	3.59 (2.88–4.47)
D01	4,3 %	4,6 %	0.89 (0.80–0.99)	0.92 (0.83–1.02)
D02	3,7 %	4,6 %	0.88 (0.69–1.12)	0.81 (0.64–1.04)
D05	4,1 %	4,6 %	0.89 (0.61–1.31)	0.87 (0.60–1.27)
D06	4,3 %	4,6 %	0.92 (0.81–1.04)	0.91 (0.80–1.04)
D07	4,0 %	4,6 %	0.85 (0.81–0.90)	0.86 (0.82–0.91)
D10	4,0 %	4,6 %	0.86 (0.75–0.99)	0.86 (0.75–0.99)
G01	4,8 %	4,5 %	0.99 (0.95–1.03)	1.06 (1.02–1.11)
G02	9,4 %	4,5 %	2.06 (1.78–2.39)	2.02 (1.74–2.35)
G03	6,7 %	4,4 %	1.55 (1.49–1.61)	1.40 (1.34–1.45)
H01	7,2 %	4,5 %	1.69 (1.58–1.82)	1.38 (1.29–1.48)
H02	8,1 %	4,5 %	1.92 (1.80–2.06)	1.84 (1.72–1.97)
H03	5,4 %	4,5 %	1.28 (1.21–1.34)	1.17 (1.11–1.23)
H04	28,6 %	4,5 %	8.48 (7.33–9.82)	8.22 (7.10–9.52)
J01	4,3 %	4,9 %	0.86 (0.84–0.88)	0.90 (0.88–0.92)
J02	4,6 %	4,6 %	1.01 (0.94–1.08)	0.99 (0.93–1.06)
J05	2,6 %	4,6 %	0.58 (0.53–0.63)	0.54 (0.49–0.59)

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskaut- ta ja/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
L02	7,4 %	4,5 %	1.65 (1.49–1.83)	1.40 (1.26–1.56)
L04	10,6 %	4,5 %	2.63 (2.24–3.07)	2.42 (2.07–2.84)
M01	4,8 %	4,5 %	1.09 (1.05–1.14)	1.05 (1.01–1.09)
M02	4,6 %	4,6 %	0.97 (0.85–1.11)	0.97 (0.85–1.11)
M03	4,8 %	4,6 %	1.07 (0.99–1.16)	1.01 (0.92–1.09)
N02	4,4 %	4,6 %	1.04 (1.00–1.08)	0.95 (0.91–0.98)
N03	6,3 %	4,5 %	1.43 (1.31–1.57)	1.35 (1.23–1.48)
N05	6,1 %	4,5 %	1.39 (1.31–1.47)	1.26 (1.19–1.34)
N06	5,1 %	4,5 %	1.18 (1.13–1.24)	1.09 (1.04–1.15)
N07	7,0 %	4,6 %	1.59 (1.15–2.19)	1.45 (1.05–2.00)
P01	7,2 %	4,5 %	1.66 (1.52–1.81)	1.65 (1.50–1.80)
R01	4,0 %	4,6 %	0.86 (0.83–0.89)	0.86 (0.83–0.89)
R03	4,3 %	4,6 %	0.96 (0.92–0.99)	0.94 (0.90–0.98)
R05	4,5 %	4,6 %	0.87 (0.81–0.93)	0.98 (0.92–1.06)
R06	4,0 %	4,6 %	0.90 (0.85–0.94)	0.85 (0.81–0.89)
S01	3,9 %	4,6 %	0.84 (0.78–0.89)	0.84 (0.79–0.90)
S02	3,8 %	4,6 %	0.73 (0.47–1.13)	0.85 (0.55–1.32)
Ennenaikaisuus = raskauden kesto alle 37 raskausviikkoa; ¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi; ² Vakioitu lapsen syntymävuosi, äidin ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, äidin sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.				

Lääkeryhmittäin tarkasteltuna havaittiin raskaudenaikaisen lääkealtistumisen (kuukausi ennen ja/tai raskausaika) ja ennenaikaisuuden välillä yhteys hyvin monissa lääkeryhmissä (taulukko 9, liite 2). Riskiä syntyä ennenaikaisesti lisäsi eniten altistuminen haiman hormoneille (H04). Syntyneillä lapsilla, joilla oli tämän ryhmän lääkealtistuminen, oli yli kahdeksankertainen riski ennenaikaisuuteen alistumatto-
miin nähden, vakioitu OR 8,22 (95 %:n luottamusväli 7,10–9,52).

Suurin osa sydän- ja verisuonitautien lääkkeistä (C08, C09, C03, C10) nosti ennenaikaisuuden riskiä kolmin- tai jopa viisinkertaiseksi. Kolminkertainen riski yhdistyi myös äidin raskaudenaikaiseen diabeteslääkkeiden käyttöön (A10). Systemisesti käytettävät kortikosteroidit (H02) lisäsivät ennenaikaisuuden riskiä 84 prosenttia (95 %:n luottamusväli 72–97 prosenttia).

Lääkeryhmistä systemisesti vaikuttavat bakteerilääkkeet (J01), systemisesti vaikuttavat viruslääkkeet (J05) ja obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet (R03) puolestaan vaikuttivat suojaavan ennenaikaisuudelta.

Taulukko 10. Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön yhteys pieneen raskauden kestoon suhteutettuun syntymäpainoon (SGA) yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2016 syntyneillä lapsilla lääkeryhmittäin ATC-2-tasolla

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ja/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
A01	3,7 %	3,7 %	1.03 (0.82–1.31)	1.04 (0.82–1.32)
A02	3,9 %	3,7 %	1.05 (1.00–1.11)	1.03 (0.98–1.09)
A03	4,2 %	3,7 %	1.14 (1.01–1.30)	1.18 (1.04–1.34)
A04	2,9 %	3,7 %	0.78 (0.49–1.24)	0.91 (0.57–1.46)
A05	3,6 %	3,7 %	0.95 (0.83–1.10)	1.00 (0.87–1.15)
A06	3,6 %	3,7 %	0.96 (0.84–1.10)	0.94 (0.82–1.07)
A07	4,7 %	3,7 %	1.30 (1.18–1.44)	1.32 (1.19–1.46)
A10	2,9 %	3,7 %	0.77 (0.72–0.84)	0.76 (0.70–0.82)
A12	5,6 %	3,7 %	1.54 (1.35–1.76)	1.54 (1.35–1.76)
B01	4,9 %	3,7 %	1.35 (1.24–1.46)	1.39 (1.28–1.50)
B02	4,4 %	3,7 %	1.20 (0.98–1.47)	1.33 (1.08–1.63)
B03	6,7 %	3,7 %	1.85 (1.40–2.44)	1.79 (1.36–2.37)
C01	4,3 %	3,7 %	1.19 (1.00–1.41)	1.22 (1.03–1.45)
C03	9,3 %	3,7 %	2.69 (2.14–3.40)	2.28 (1.80–2.88)
C05	2,6 %	3,7 %	0.70 (0.60–0.82)	0.71 (0.60–0.83)
C07	10,0 %	3,5 %	3.10 (2.94–3.26)	2.92 (2.77–3.08)
C08	10,1 %	3,6 %	2.98 (2.73–3.26)	3.10 (2.83–3.40)
C09	9,0 %	3,7 %	2.58 (2.20–3.03)	2.31 (1.97–2.72)
C10	6,7 %	3,7 %	1.88 (1.37–2.58)	1.70 (1.24–2.34)
D01	3,6 %	3,7 %	0.98 (0.88–1.10)	0.99 (0.88–1.11)
D02	4,2 %	3,7 %	1.14 (0.90–1.43)	1.18 (0.94–1.49)
D05	5,5 %	3,7 %	1.54 (1.11–2.13)	1.49 (1.07–2.07)
D06	3,9 %	3,7 %	1.07 (0.94–1.22)	1.01 (0.88–1.15)
D07	3,7 %	3,7 %	1.00 (0.95–1.05)	1.00 (0.95–1.05)
D10	3,5 %	3,7 %	0.96 (0.83–1.12)	0.92 (0.79–1.06)
G01	3,3 %	3,7 %	0.88 (0.84–0.93)	0.87 (0.83–0.91)
G02	5,3 %	3,7 %	1.51 (1.24–1.82)	1.41 (1.16–1.71)
G03	4,3 %	3,6 %	1.19 (1.14–1.25)	1.02 (0.98–1.08)
H01	4,9 %	3,7 %	1.35 (1.24–1.47)	1.08 (0.99–1.17)
H02	5,9 %	3,6 %	1.66 (1.54–1.80)	1.62 (1.49–1.75)
H03	3,7 %	3,7 %	1.00 (0.94–1.06)	1.02 (0.96–1.08)
H04	3,6 %	3,7 %	0.97 (0.68–1.39)	0.94 (0.66–1.34)
J01	3,5 %	3,9 %	0.91 (0.89–0.94)	0.96 (0.93–0.98)
J02	3,6 %	3,7 %	0.97 (0.90–1.05)	0.94 (0.87–1.02)
J05	3,4 %	3,7 %	0.90 (0.84–0.98)	0.85 (0.78–0.92)

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskaut- ta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
L02	4,4 %	3,7 %	1.22 (1.07–1.39)	0.97 (0.85–1.11)
L04	7,2 %	3,7 %	1.99 (1.65–2.41)	1.97 (1.63–2.38)
M01	4,2 %	3,6 %	1.17 (1.13–1.23)	1.11 (1.07–1.16)
M02	4,4 %	3,7 %	1.21 (1.05–1.39)	1.13 (0.98–1.29)
M03	4,6 %	3,7 %	1.26 (1.15–1.37)	1.14 (1.05–1.24)
N02	4,0 %	3,6 %	1.08 (1.04–1.13)	1.05 (1.01–1.10)
N03	5,4 %	3,7 %	1.50 (1.36–1.66)	1.34 (1.22–1.48)
N05	5,2 %	3,6 %	1.45 (1.36–1.55)	1.21 (1.13–1.29)
N06	4,3 %	3,6 %	1.18 (1.12–1.25)	1.05 (0.99–1.11)
N07	6,8 %	3,7 %	1.90 (1.38–2.64)	1.57 (1.13–2.18)
P01	5,0 %	3,7 %	1.36 (1.23–1.52)	1.31 (1.18–1.46)
R01	3,4 %	3,7 %	0.92 (0.88–0.96)	0.94 (0.90–0.98)
R03	4,2 %	3,6 %	1.15 (1.10–1.20)	1.13 (1.09–1.18)
R05	3,6 %	3,7 %	1.01 (0.93–1.09)	1.01 (0.93–1.09)
R06	3,8 %	3,7 %	1.01 (0.96–1.07)	0.98 (0.93–1.03)
S01	3,7 %	3,7 %	0.99 (0.93–1.07)	1.00 (0.93–1.07)
S02	3,8 %	3,7 %	1.08 (0.70–1.67)	1.11 (0.71–1.72)
¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi;				
² Vakioitu lapsen syntymävuosi, äidin ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, äidin sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.				

Tarkasteltaessa raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja raskaudenkestoon suhteutetun pienipainaisuuden (SGA) välistä yhteyttä, havaittiin kohonneen verenpaineen hoidossa käytettävien kalsiumkanavan salpaajien (C08) ja beetasalpaajien (C07) käyttöön liittyvän kolminkertainen riski altistumattomiin verrattuna (taulukko 10, liite 2). Muut systemisesti käytettävät sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet lisäsivät riskiä syntyä raskaudenkestoon nähden pienipainoisena noin kaksinkertaiseksi.

Saman verran, eli noin kaksinkertaiseksi, raskaudenkestoon suhteutetun pienipainaisuuden riskiä lisäsivät muista lääkeryhmistä immunosuppressantit (L04) ja anemialääkkeet (B03). Muihin veritautilääkkeisiin, eli antitromboottisiin lääkeaineisiin (B01) ja hemostaatteihin (B02) liittyi 33–39 prosenttia suurempi riski raskauden kestoon suhteutettuun pienipainaisuuteen altistumattomiin nähden. Näihin lääkeryhmiin kuuluvia valmisteita käytetään sairauksissa ja tiloissa, joihin liittyy perinataaliongelmien uhka. Myös systemisesti käytettävät kortikosteroidit (H02) lisäsivät selvästi SGA riskiä, vakioitu OR 1,62 (95 %:n luottamusväli 1,49–1,75).

Lääkeryhmistä raskaudenkestoon suhteutetulta pienipainaisuudelta näyttivät voimakkaimmin suojaavaan suonikohjujen ja peräpukamien hoitoon tarkoitetut valmisteet (C05), vakioitu OR 0,71 (95 %:n luottamusväli 0,60–0,83) ja diabeteslääkkeet (A10), vakioitu OR 0,76 (95 %:n luottamusväli 0,70–0,82).

Taulukko 11. Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön yhteys suureen raskauden kestoon suhteutettuun syntymäpainoon (LGA) yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2016 syntyneillä lapsilla lääkeryhmittäin ATC-2-tasolla

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
A01	4,0 %	2,9 %	1.26 (1.00–1.59)	1.30 (1.03–1.63)
A02	2,6 %	2,9 %	0.94 (0.88–1.01)	0.86 (0.81–0.92)
A03	2,9 %	2,9 %	1.04 (0.89–1.21)	1.00 (0.86–1.17)
A04	2,1 %	2,9 %	0.80 (0.46–1.39)	0.65 (0.38–1.13)
A05	3,9 %	2,9 %	1.44 (1.26–1.65)	1.32 (1.15–1.51)
A06	2,6 %	2,9 %	0.91 (0.78–1.06)	0.90 (0.77–1.06)
A07	2,4 %	2,9 %	0.84 (0.73–0.96)	0.79 (0.69–0.91)
A10	15 %	2,4 %	7.56 (7.26–7.87)	6.88 (6.61–7.17)
A12	1,9 %	2,9 %	0.68 (0.54–0.85)	0.63 (0.50–0.78)
B01	2,7 %	2,9 %	0.98 (0.88–1.09)	0.87 (0.78–0.97)
B02	3,6 %	2,9 %	1.29 (1.03–1.61)	1.06 (0.85–1.33)
B03	1,9 %	2,9 %	0.67 (0.40–1.12)	0.59 (0.36–0.99)
C01	2,8 %	2,9 %	0.99 (0.80–1.22)	0.95 (0.76–1.17)
C03	4,1 %	2,9 %	1.41 (1.00–1.98)	1.37 (0.98–1.93)
C05	3,0 %	2,9 %	1.03 (0.88–1.19)	0.97 (0.84–1.13)
C07	2,6 %	2,9 %	0.85 (0.77–0.93)	0.84 (0.76–0.93)
C08	2,5 %	2,9 %	0.87 (0.73–1.03)	0.79 (0.66–0.93)
C09	5,0 %	2,9 %	1.82 (1.48–2.25)	1.64 (1.33–2.03)
C10	5,1 %	2,9 %	1.79 (1.24–2.56)	1.75 (1.22–2.52)
D01	3,1 %	2,9 %	0.99 (0.87–1.12)	1.03 (0.91–1.16)
D02	2,5 %	2,9 %	0.96 (0.71–1.29)	0.88 (0.66–1.19)
D05	2,8 %	2,9 %	0.96 (0.61–1.51)	0.93 (0.59–1.47)
D06	2,3 %	2,9 %	0.77 (0.65–0.91)	0.84 (0.71–1.00)
D07	2,5 %	2,9 %	0.84 (0.79–0.89)	0.85 (0.80–0.91)
D10	2,0 %	2,9 %	0.66 (0.55–0.80)	0.81 (0.67–0.98)
G01	3,0 %	2,9 %	0.95 (0.90–1.00)	1.05 (1.00–1.11)
G02	2,8 %	2,9 %	0.88 (0.68–1.14)	0.97 (0.75–1.26)
G03	2,5 %	2,9 %	0.85 (0.80–0.90)	0.97 (0.91–1.03)
H01	2,2 %	2,9 %	0.76 (0.67–0.86)	0.89 (0.78–1.00)
H02	2,5 %	2,9 %	0.89 (0.79–1.00)	0.87 (0.77–0.98)
H03	4,0 %	2,9 %	1.53 (1.44–1.63)	1.33 (1.25–1.41)
H04	28,5 %	2,9 %	13.5 (11.7–15.7)	15.2 (13.1–17.6)
J01	3,0 %	2,8 %	1.04 (1.01–1.07)	1.01 (0.98–1.04)
J02	2,8 %	2,9 %	0.96 (0.88–1.05)	0.98 (0.90–1.08)
J05	2,0 %	2,9 %	0.70 (0.63–0.78)	0.71 (0.64–0.78)

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Odds Ratio, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
L02	2,1 %	2,9 %	0.70 (0.58–0.85)	0.85 (0.70–1.02)
L04	2,9 %	2,9 %	1.09 (0.81–1.45)	1.04 (0.78–1.39)
M01	2,8 %	2,9 %	1.00 (0.95–1.05)	1.00 (0.95–1.05)
M02	3,2 %	2,9 %	1.04 (0.89–1.22)	1.12 (0.96–1.31)
M03	2,8 %	2,9 %	0.98 (0.88–1.09)	1.00 (0.90–1.12)
N02	2,7 %	2,9 %	1.04 (0.99–1.09)	0.95 (0.90–0.99)
N03	2,6 %	2,9 %	0.89 (0.77–1.02)	0.93 (0.81–1.07)
N05	2,8 %	2,9 %	0.98 (0.90–1.06)	1.03 (0.95–1.12)
N06	2,9 %	2,9 %	1.05 (0.98–1.12)	1.05 (0.98–1.12)
N07	2,1 %	2,9 %	0.72 (0.41–1.28)	0.75 (0.42–1.32)
P01	2,6 %	2,9 %	0.92 (0.79–1.06)	0.94 (0.81–1.09)
R01	2,8 %	2,9 %	0.95 (0.91–1.00)	0.94 (0.90–0.98)
R03	2,7 %	2,9 %	0.93 (0.88–0.98)	0.92 (0.88–0.97)
R05	3,4 %	2,9 %	1.01 (0.93–1.09)	1.10 (1.01–1.19)
R06	2,4 %	2,9 %	0.86 (0.81–0.92)	0.87 (0.82–0.93)
S01	2,4 %	2,9 %	0.80 (0.73–0.87)	0.84 (0.77–0.92)
S02	3,3 %	2,9 %	0.94 (0.59–1.50)	1.03 (0.64–1.65)
¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi;				
² Vakioitu lapsen syntymävuosi, äidin ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, äidin sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.				

Raskaudenaikaisen lääkealtistumisen ja raskaudenkestoon suhteutetun suuren syntymäpainon (LGA) ilmenemiselle suurin riski liittyi altistumiselle haiman hormoneille (taulukko 11, liite 2). Haiman hormoneille (H04) altistuneiden riski syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena (LGA), vakioitu OR 15,2 (95 %:n luottamusväli 13,1–17,6) oli kaikista tutkitusta perinataalikomplikaatioista suurin yksittäinen riskiestimaatti. Muista systemaattisesti käytettävistä hormonivalmisteista (pois lukien sukupuolihormonit), myös kilpirauhasen toimintahäiriöiden hoidossa käytettävät lääkkeet (H03) lisäsivät merkittävästi LGA:n riskiä.

Haiman hormonien jälkeen toiseksi eniten raskauden keston nähden suuren syntymäpainon (LGA) riskiä nosti altistuminen diabeteslääkkeille (A10), vakioitu OR 6,88 (95 %:n luottamusväli 6,61–7,71). Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä lipidejä muuntavat lääkeaineet (C10) lisäsivät LGA:n riskiä 75 prosenttia ja reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet (C09) 64 prosenttia.

Useat eri lääkeaineryhmät vähensivät tilastollisesti merkitsevästi riskiä syntyä raskauden keston nähden suuripainoisena. Eniten näin tekivät anemialääkkeet (B03), kivennäisaineet (A12) sekä systemiset viruslääkkeet (J05).

Taulukko 12. Raskaudenaikaisen lääkkeidenkäytön yhteys kuolleisuuteen yksisikiöisistä raskauksista vuosina 1996–2016 syntyneillä lapsilla lääkeryhmittäin ATC-2-tasolla

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
A01	0,6 %	0,6 %	0.96 (0.54–1.70)	1.10 (0.62–1.95)
A02	0,5 %	0,6 %	1.02 (0.88–1.18)	0.83 (0.72–0.96)
A03	0,5 %	0,6 %	0.89 (0.62–1.30)	0.85 (0.58–1.23)
A04	0,7 %	0,6 %	1.31 (0.49–3.51)	1.07 (0.40–2.87)
A05	0,3 %	0,6 %	0.50 (0.30–0.84)	0.46 (0.28–0.76)
A06	0,5 %	0,6 %	0.94 (0.67–1.32)	0.89 (0.63–1.25)
A07	0,5 %	0,6 %	0.86 (0.63–1.18)	0.83 (0.61–1.13)
A10	0,9 %	0,6 %	1.61 (1.40–1.86)	1.38 (1.20–1.60)
A12	0,6 %	0,6 %	1.11 (0.74–1.66)	0.97 (0.65–1.45)
B01	0,8 %	0,6 %	1.63 (1.35–1.97)	1.42 (1.18–1.72)
B02	2,2 %	0,6 %	4.14 (3.11–5.51)	3.70 (2.78–4.93)
B03	0,4 %	0,6 %	0.71 (0.23–2.20)	0.60 (0.19–1.86)
C01	0,5 %	0,6 %	0.91 (0.56–1.49)	0.87 (0.53–1.43)
C03	2,1 %	0,6 %	3.67 (2.3–5.86)	3.15 (1.97–5.05)
C05	0,5 %	0,6 %	0.78 (0.53–1.14)	0.78 (0.53–1.14)
C07	1,1 %	0,6 %	1.92 (1.65–2.23)	1.89 (1.63–2.20)
C08	1,2 %	0,6 %	2.16 (1.69–2.77)	2.05 (1.60–2.63)
C09	1,5 %	0,6 %	2.82 (1.94–4.10)	2.32 (1.59–3.39)
C10	1,0 %	0,6 %	1.72 (0.77–3.84)	1.52 (0.68–3.41)
D01	0,8 %	0,6 %	1.19 (0.93–1.53)	1.34 (1.04–1.71)
D02	0,4 %	0,6 %	0.79 (0.38–1.66)	0.63 (0.30–1.32)
D05	0,6 %	0,6 %	1.02 (0.38–2.73)	0.98 (0.36–2.61)
D06	0,4 %	0,6 %	0.69 (0.46–1.03)	0.72 (0.48–1.08)
D07	0,5 %	0,6 %	0.94 (0.82–1.08)	0.96 (0.84–1.10)
D10	0,4 %	0,6 %	0.62 (0.40–0.97)	0.70 (0.45–1.09)
G01	0,6 %	0,6 %	0.92 (0.82–1.03)	1.09 (0.97–1.22)
G02	4,5 %	0,6 %	7.52 (6.09–9.29)	8.25 (6.67–10.2)
G03	0,7 %	0,6 %	1.19 (1.06–1.33)	1.17 (1.04–1.32)
H01	0,7 %	0,6 %	1.33 (1.07–1.65)	1.16 (0.93–1.43)
H02	0,7 %	0,6 %	1.32 (1.06–1.64)	1.22 (0.98–1.52)
H03	0,6 %	0,6 %	1.21 (1.04–1.40)	1.00 (0.87–1.16)
H04	1,6 %	0,6 %	2.78 (1.64–4.71)	2.82 (1.66–4.80)
J01	0,6 %	0,6 %	0.92 (0.86–0.98)	0.96 (0.90–1.03)
J02	0,5 %	0,6 %	0.88 (0.71–1.08)	0.86 (0.70–1.06)
J05	0,4 %	0,6 %	0.66 (0.52–0.84)	0.59 (0.47–0.75)

	Lääkealtistuminen 1 kk ennen raskautta ia/tai raskausaikana		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
L02	0,7 %	0,6 %	1.25 (0.91–1.71)	1.22 (0.89–1.68)
L04	0,7 %	0,6 %	1.31 (0.72–2.37)	1.14 (0.63–2.07)
M01	0,7 %	0,6 %	1.26 (1.14–1.40)	1.16 (1.05–1.29)
M02	0,6 %	0,6 %	0.93 (0.64–1.34)	0.98 (0.68–1.42)
M03	0,7 %	0,6 %	1.30 (1.05–1.61)	1.18 (0.95–1.46)
N02	0,5 %	0,6 %	1.03 (0.92–1.15)	0.81 (0.73–0.91)
N03	1,1 %	0,6 %	2.00 (1.62–2.48)	1.79 (1.45–2.21)
N05	1,0 %	0,6 %	1.93 (1.68–2.22)	1.64 (1.42–1.89)
N06	0,7 %	0,6 %	1.33 (1.16–1.52)	1.12 (0.98–1.27)
N07	1,4 %	0,6 %	2.50 (1.24–5.03)	2.13 (1.06–4.28)
P01	1,0 %	0,6 %	1.83 (1.45–2.31)	1.74 (1.38–2.19)
R01	0,5 %	0,6 %	0.79 (0.71–0.88)	0.79 (0.71–0.88)
R03	0,6 %	0,6 %	0.98 (0.88–1.09)	0.94 (0.85–1.05)
R05	0,7 %	0,6 %	1.01 (0.85–1.20)	1.33 (1.12–1.57)
R06	0,5 %	0,6 %	0.90 (0.78–1.04)	0.82 (0.71–0.94)
S01	0,4 %	0,6 %	0.75 (0.61–0.91)	0.78 (0.65–0.95)
S02	0,7 %	0,6 %	0.99 (0.37–2.64)	1.35 (0.50–3.62)
Kuolleisuus = kuolleen syntynyt lapsi / kuolema imeväisiässä (0–364 vrk);				
¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi;				
² Vakioitu lapsen syntymävuosi, äidin ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, äidin sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.				

Raskaudenaikaisista lääkeryhmäaltistumisista voimakkaimmin kuolleisuuteen yhdistyivät muut gynekologiset valmisteet (taulukko 12, liite 2). Tähän lääkeryhmään kuuluvat prostaglandiinit ja muut kohtua supistavat lääkeaineet. Altistumiseen G02 ryhmän lääkkeille liittyi yli kahdeksankertainen riski kuolleen syntyneeseen tai imeväisiässä kuolleen lapseen, kun synnyttäjää koskevat taustatekijät huomioidiin. Raskaudenaikainen altistuminen diureeteille (C03) ja hemostaateille (B02) molemmat kasvattivat riskin kuolleisuuteen yli kolminkertaiseksi.

Syntyneillä lapsilla, jotka olivat altistuneet muille hermostoon vaikuttaville lääkeaineille (N07) oli suurentunut riski useilla perinataaliterveyden mittareilla. Voimakkaimmin ne lisäsivät riskiä kuolleisuuteen, vakioitu OR 2,13 (95 %:n luottaminterväli 1,06–4,72).

Lääkeryhmistä sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksansuoja-aineet (A05) suojasivat voimakkaasti kohtukuolemalta tai kuolemalta imeväisiässä, vakioitu OR 0,46 (95 %:n luottaminterväli 0,28–0,76). A05 lääkeryhmään kuuluu raskaushepatosiini, eli hepatogestosiini, hoidossa käytettävä ursodeoksikoolihappo. Systemiset viruslääkkeet (J05) vähensivät tilastollisesti merkitsevästi riskiä syntyä kuolleen tai kuolla imeväisiässä noin 41 prosenttia.

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö ja epämuodostumat

Yleinen lääkealtistuminen ja epämuodostumat

Mille tahansa lääkkeelle tai lääkeaineelle raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden (PRE 1 kk + T1) aikana altistuneita lapsia tai sikiöitä yksisikiöisistä raskauksista oli aineistossa 393 116 ja altistumattomia 793 983.

Lääkkeille altistuneilla merkittävien synnynnäisten epämuodostumien kokonaisesiintyvyys oli 437,0 per 10 000 syntynyttä lasta / keskeytettyä raskautta. Altistumattomilla vastaava kokonaisesiintyvyys oli 395,4 per 10 000. Alkuraskaudessa tai sitä edeltävän kuukauden aikana lääkkeelle altistuneilla lapsilla tai keskeytetyillä sikiöillä oli hieman suurentunut riski mihin tahansa merkittävään epämuodostumaan, kun raskaana olevan taustatekijät huomioitiin: vakioitu OR 1,09 (95 %:n luottamusväli 1,07–1,11).

Taulukossa 13 on esitetty merkittävien epämuodostumien kokonaisesiintyvyys ICD-9 -diagnoosiryhmittäin. Lääkkeille altistuneilla oli tilastollisesti jonkin verran suurentunut riski tuki- ja liikuntaelinten epämuodostumiin, vakioitu OR 1,18 (95 %:n luottamusväli 1,11–1,27), synnynnäiseen sydämen bulbus- ja väliseinädefektiin, vakioitu OR 1,16 (1,12–1,20), muihin synnynnäisiin sydänvikoihin, vakioitu OR 1,15 (1,08–1,23), sukupuolielinten epämuodostumiin, vakioitu OR 1,15 (1,03–1,27), muihin verenkiertoelimistön epämuodostumiin, vakioitu OR 1,13 (1,05–1,22), silmän epämuodostumiin, vakioitu OR 1,12 (1,02–1,22) ja virtsaelinten synnynnäisiin epämuodostumiin, vakioitu OR 1,11 (1,07–1,17).

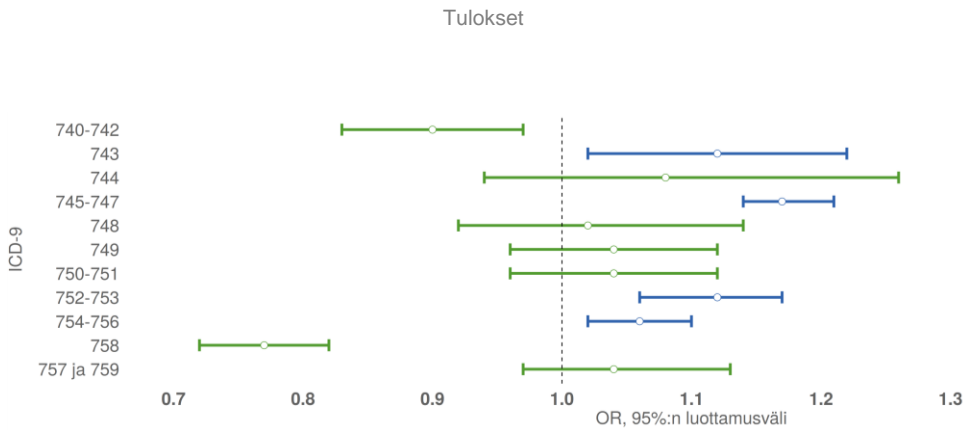
Kromosomipoikkeavuuksia sen sijaan todettiin lääkkeille altistuneilla lapsilla ja sikiöperusteisissa raskaudenkeskeytyksissä merkittävästi harvemmin, vakioitu OR 0,77 (0,72–0,82).

Tarkasteltaessa epämuodostumia myös laajempina kokonaisuuksina (yhdistetyt ICD-9-diagnoosiryhmät, liite 4), lääkkeille altistuneilla oli 17 prosenttia (95 %:n luottamusväli 14–21 prosenttia) korkeampi riski verenkiertoelinten synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 745–747). Myös riski sukupuoli- ja virtsaelinten synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 752–753), vakioitu OR 1,12 (95 %:n luottamusväli 1,06–1,17) sekä riski tuki- ja liikuntaelinten synnynnäisiin epämuodostumiin (ICD-9: 754–765), vakioitu OR 1,06 (1,02–1,10) olivat koholla (kuvio 12).

Alkuraskaudessa tai raskautta edeltävän kuukauden aikana lääkkeille altistuneilla oli tilastollisesti merkitsevästi vähemmän hermoston synnynnäisiä epämuodostumia (ICD-9: 740–742), vakioitu OR 0,90 (95 %:n luottamusväli 0,83–0,97).

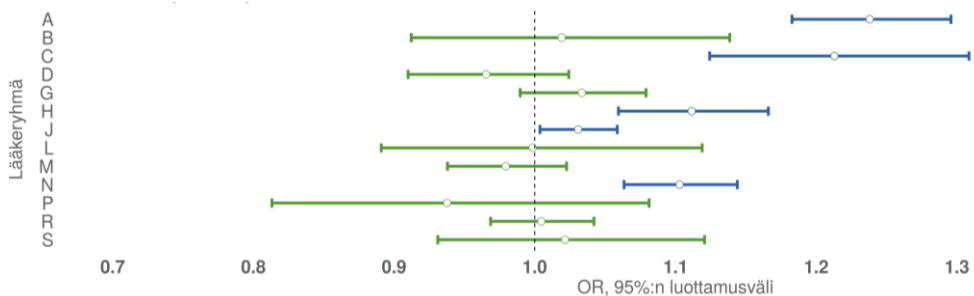
Taulukko 13. Alkuraskauden (PRE 1 kk + T1) lääkkeiden käytön yhteys merkitävien synnynnäisten epämuodostumien kokonaisesiintyvyyteen (1/10 000) vuosina 1996–2016 epämuodostumatyypeittäin

ICD-9-diagnoosit ja diagnoosikoodit	Lääkealtistuminen		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kyllä	Ei		
Aivottomuus ja vastaavat epämuodostumat (740)	2,3	3,4	0,69 (0,54–0,88)	0,80 (0,63–1,02)
Selkärankahalkio (741)	3,4	3,9	0,89 (0,73–1,09)	0,93 (0,76–1,14)
Hermoston muut epämuodostumat (742)	19,4	21,4	0,90 (0,83–0,98)	0,92 (0,84–1,00)
Silmän epämuodostumat (743)	19,5	17,2	1,06 (0,97–1,16)	1,12 (1,02–1,22)
Korvan, kasvojen ja kaulan epämuodostumat (744)	7,1	6,5	1,10 (0,95–1,27)	1,08 (0,94–1,26)
Sydämen bulbus- ja väliseinädefektit (745)	147,6	125,3	1,14 (1,10–1,18)	1,16 (1,12–1,20)
Muut synnynnäiset sydänviat (746)	35,2	30,5	1,13 (1,05–1,20)	1,15 (1,08–1,23)
Muun verenkiertoelimistön epämuodostumat (747)	29,9	26,1	1,12 (1,04–1,20)	1,13 (1,05–1,22)
Hengityselinten epämuodostumat (748)	13,8	13,7	1,01 (0,91–1,12)	1,02 (0,92–1,14)
Huuli- ja/tai suulakihalkio (749)	23,5	22,8	1,04 (0,96–1,13)	1,04 (0,96–1,12)
Ylämahasuolikanavan epämuodostumat (750)	5,7	6,0	0,94 (0,80–1,11)	0,91 (0,78–1,07)
Ruoansulatuskanavan muut epämuodostumat (751)	20,6	19,3	1,07 (0,98–1,17)	1,06 (0,97–1,16)
Sukupuolielinten epämuodostumat (752)	14,5	12,5	1,09 (0,98–1,21)	1,15 (1,03–1,27)
Virtsaelinten epämuodostumat (753)	52,3	47,1	1,09 (1,04–1,16)	1,11 (1,05–1,17)
Tuki- ja liikuntaelinten epämuodostumat (754)	35,2	28,6	1,15 (1,07–1,23)	1,18 (1,11–1,27)
Muut raajojen epämuodostumat (755)	46,8	47,3	0,97 (0,91–1,02)	0,98 (0,93–1,04)
Muut tuki- ja liikuntaelinten epämuodostumat (756)	31,5	30,4	1,03 (0,96–1,10)	1,04 (0,97–1,11)
Ihon, hiusten ja kynsien epämuodostumat (757)	8,1	7,6	1,05 (0,91–1,20)	1,06 (0,93–1,22)
Kromosomipoikkeavuudet (758)	41,6	51,3	0,80 (0,76–0,85)	0,77 (0,72–0,82)
Muut synnynnäiset epämuodostumat (759)	26,7	25,6	1,05 (0,98–1,14)	1,04 (0,97–1,13)
¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi; ² Vakioitu lapsen syntymävuosi, äidin ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, äidin sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi. Yksisikiöiset raskaudet n= 1 187 099. Lapsi tai sikiö voi esiintyä monessa eri diagnoosiryhmässä.				



Kuvio 12. Alkuraskauden (PRE 1 kk + T1) aikainen lääkealtistuminen ja merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riski (vakioitu OR¹ ja 95 %:n luottamusväli) diagnoosiryhmittäin yksisikiöisistä raskauksista syntyneillä lapsilla tai sikiöperusteisissa raskaudenkeskeytyksissä vuosina 1996–2016 (n=1 187 099).

¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi, äidin ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, äidin sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi.



Kuvio 13. Alkuraskauden (PRE 1 kk + T1) aikainen lääkealtistuminen ja merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riski (vakioitu¹ OR ja 95 %:n luottamusväli) lääkeryhmittäin ATC-1-tasolla yksisikiöisistä raskauksista syntyneillä lapsilla tai sikiöperusteisissa raskaudenkeskeytyksissä vuosina 1996–2016 (n = 1 187 099).

¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi, äidin ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, äidin sosioekonominen asema, raskaudenaikainen tupakointi ja muiden lääkkeiden käyttö.

Lääkeaineryhmittäinen altistuminen ja epämuodostumat

Epämuodostumia tarkasteltiin myös lääkeryhmittäin raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen ja/tai sitä edeltävän kuukauden (PRE 1 kk + T1) aikaisen altistumisen mukaan ATC-1-tasolla (kuvio 13, liite 2). Merkittävien epämuodostumien riski oli suurentunut viidessä lääkeryhmässä: ruoansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet (A), vakioitu OR 1,24 (95 %:n luottamusväli 1,18–1,30), sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet (C), vakioitu OR 1,21 (1,12–1,31), systeemisesti käytettävät hormonivalmisteet, lukuun ottamatta sukupuolihormoneja ja insuliineja (H), vakioitu OR 1,11 (1,06–1,17), hermostoon vaikuttavat lääkkeet (N), vakioitu OR 1,10 (1,06–1,14) sekä systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet (J), vakioitu OR 1,03 (1,00–1,06).

Pitkäaikaissairaus ja epämuodostumat

Epämuodostumien ja epämuodostumatapauksien kokonaisesiintyvyyttä tarkasteltiin synnyttäjän tai raskauden keskeyttäneen naisen sairastaman pitkäaikaisen sairauden mukaan. Tarkastelussa hyödynnettiin Kelan erityiskorvattavien ja rajoitetusti peruskorvattavien lääkkeiden korvausoikeuksia (liite 3).

Raskaana olleiden pitkäaikaissairaiden naisten lapsilla tai sikiöillä oli 25 prosenttia (95 %:n luottamusväli 21–29 prosenttia) suurempi riski merkittäviin epämuodostumiin kuin lapsilla tai sikiöillä, joiden äidillä ei ollut mitään pitkäaikaista sairautta, kun raskaana olevan taustatekijät huomioitiin (taulukko 14).

Epämuodostumariskiä tarkasteltiin myös erityiskorvausoikeuksien mukaan (taulukko 14). Tutkituista pitkäaikaissairauksista äidin diabetekselle altistuneilla lapsilla tai sikiöillä oli suurin riski merkittäviin epämuodostumiin, vakioitu OR 2,54 (95 %:n luottamusväli 2,35–2,75). Yli kaksinkertainen riski synnynnäisille epämuodostumille oli myös äidin D-vitamiinin aineenvaihdintahäiriöille, vakioitu OR 2,34 (95 %:n luottamusväli 1,24–4,40) ja äidin glaukoomalle, vakioitu OR 2,15 (1,55–2,98) altistuneilla lapsilla tai sikiöillä.

Altistuminen reumaattisten niveltulehdusten hoidossa käytettäville biologisille lääkkeille lisäsi myös selvästi synnynnäisen epämuodostuman riskiä, vakioitu OR 1,66 (95 %:n luottamusväli 1,17–2,27) ja samoin kuin altistuminen äidin epilepsialle (vakioitu OR 1,44 (1,32–1,58)).

Raskaana olevien ylivoimaisesti yleisimmälle pitkäaikaissairaudelle eli astmalle altistuneilla lapsilla tai sikiöillä oli 5 prosenttia (95 %:n luottamusväli 0–11 prosenttia) suurempi riski merkittäviin epämuodostumiin verrattuna niihin lapsiin tai sikiöihin, joiden äidillä ei ollut astmaa.

Taulukko 14. Raskaana olevan pitkäaikaissairaus ja merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riski (vakioitu OR ja 95 %:n luottamusväli) yksisikiöisissä raskauksissa vuosina 1996–2016 korvausoikeuksittain

Eriyiskorvausoikeudet sekä rajoitetut peruskorvausoikeudet	Altistuminen		Ristitulosuhde, OR ¹	Vakioitu OR ²
	Kaikki	Epämuodostuma		
Mikä tahansa pitkäaikaissairaus	83 788	4 635	1.24 (1.21–1.28)	1.25 (1.21–1.29)
Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta	132	9	1.51 (0.77–2.98)	1.57 (0.80–3.10)
Diabetes	6 799	722	2.47 (2.29–2.67)	2.54 (2.35–2.75)
Kilpirauhasen vajaatoiminta	9 329	523	1.28 (1.17–1.40)	1.24 (1.14–1.36)
Lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta	115	3	0.55 (0.18–1.74)	0.59 (0.19–1.86)
Lisäkilpirauhasen vajaatoiminta	183	12	1.48 (0.83–2.67)	1.45 (0.80–2.62)
Perniöösi anemia ja muut B12-vitamiinin imeytymishäiriöt	365	21	1.32 (0.85–2.05)	1.22 (0.78–1.90)
Halvausmainen lihasheikkous (Myasthenia gravis)	181	8	0.99 (0.49–2.02)	0.90 (0.44–1.84)
Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat	8 345	531	1.44 (1.31–1.57)	1.44 (1.32–1.58)
Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt	4 762	293	1.30 (1.15–1.46)	1.24 (1.10–1.40)
Glaukooma	419	41	2.24 (1.62–3.10)	2.15 (1.55–2.98)
Rintasyöpä	121	7	1.17 (0.54–2.50)	1.06 (0.49–2.30)
Leukemiat ja muut pahanlaatuiset veri- ja imukudostaudit	796	38	1.01 (0.73–1.40)	1.07 (0.77–1.48)
Sukurauhasten vaikea vajaatoiminta	436	24	1.25 (0.83–1.88)	1.13 (0.75–1.71)
D-vitamiinin krooniset aineenvaihdintahäiriöt	110	11	2.31 (1.24–4.31)	2.34 (1.24–4.40)
Krooniset hyttymishäiriöt	193	7	0.76 (0.36–1.62)	0.82 (0.38–1.76)
Elinsiirron tai kudossiirron jälkitila	117	10	1.91 (1.00–3.66)	1.85 (0.96–3.56)
Itsenäinen verihutaleiden tai granulovytien niukkuus	105	4	0.85 (0.31–2.32)	0.89 (0.33–2.44)
Pahanlaatuinen kasvain	156	8	1.11 (0.55–2.27)	1.11 (0.54–2.28)
Sarkoidoosi	135	7	1.17 (0.55–2.51)	1.18 (0.55–2.53)

MS-tauti	1 118	66	1.19 (0.93–1.52)	1.25 (0.98–1.61)
Krooninen sydämen vajaatoiminta	420	27	1.46 (0.99–2.15)	1.51 (1.02–2.24)
Sidekudossairaudet ja reumaattiset niveltulehdukset	8 226	451	1.18 (1.07–1.30)	1.21 (1.10–1.33)
Astma ja muut krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet	33 267	1554	1.04 (0.98–1.09)	1.05 (1.00–1.11)
Krooninen verenpainetauti	3 922	235	1.43 (1.25–1.63)	1.25 (1.09–1.43)
Krooniset sydämen rytmihäiriöt	450	26	1.27 (0.85–1.89)	1.32 (0.89–1.97)
Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti	6 955	300	0.91 (0.81–1.02)	0.94 (0.83–1.05)
Periytyvät rasva-aineenvaihdunnan vaikea-asteiset häiriöt	557	19	0.74 (0.47–1.17)	0.75 (0.47–1.19)
Etanersepti, infliksimabi, anakinra ja adalimumabi	501	38	1.45 (1.04–2.02)	1.63 (1.17–2.27)
Takrolimuusi- ja pimekroli-muusivoide	1 248	61	0.96 (0.74–1.25)	1.02 (0.78–1.32)
¹ Vakioitu lapsen syntymävuosi; ² Vakioitu lapsen syntymävuosi, äidin ikä, pariteetti, yliopistollisen sairaalan vastuualue, äidin sosioekonominen asema ja raskaudenaikainen tupakointi. Yksisikiöiset raskaudet n= 1 187 099. Lapsi tai sikiö voi esiintyä monessa eri diagnoosiryhmässä.				

Pohdinta

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen tavoitteena on seurata raskaudenaikaista lääkkeiden käyttöä sekä lääkkeidenkäytön vaikutusta syntyneiden lasten terveyteen ja epämuodostumariskiin. Aineiston avulla on saatu merkittävää ja kattavaa väestötasoista tietoa raskaudenaikaisesta lääkkeidenkäytöstä ja käytön turvallisuudesta jo yli 20 vuoden ajalta.

Kansallisiin terveysrekistereihin pohjautuvassa tutkimusaineistossa on joitakin virhelähteitä, jotka on huomioitava tulosten tulkinnassa. Osalle synnyttäjistä ei saatu yhdistettyä Kelan reseptitietoja, koska heiltä puuttui täydellinen henkilötunnus esimerkiksi hiljattaisen maahanmuuton tai väliaikaisen maassa asumisen vuoksi. Myös raskauden aikana Suomeen takaisin muuttaneiden lääkkeiden käytöstä ei ollut mahdollista saada tietoja, mikäli he eivät olleet suomalaisen sosiaaliturvan piirissä koko raskauden ajan.

Tiedot lääkkeiden käytöstä perustuvat Kelan tietoihin apteekkeissa sairausvakuutuslain perusteella korvatuista lääketoista. Aineiston perusteella ei voida tietää, käyttikö raskaana oleva nainen lääkettä eikä mahdollisen käytön tarkkaa ajankohtaa. Pitkäaikaisessa käytössä olevia lääkkeitä hankitaan Suomessa usein kolmen kuukauden erä kerrallaan. Aikaisemmat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että erityisesti pitkäaikaissairaat käyttävät heille määrättyjä lääkkeitä raskauden aikana, ja sitoutumattomuus lääkehoitoon on pääasiallisesti tahatonta, eli johtuu esimerkiksi unohduksesta (Malm ym. 2003, Matsui 2012).

Lääkekorvausjärjestelmä ja sen piiriin kuulunut lääkevalikoima ovat muuttuneet tarkastelujakson aikana. Vuoteen 2006 asti korvausjärjestelmässä oli käytössä kiinteä ostokertakohtainen omavastuu, jonka alle jääviä lääketoja ei korvattu ja jotka eivät siten kirjautuneet reseptitiedostoon. Vuoden 2006 alussa kiinteä omavastuu poistui, ja siitä lähtien myös edullisimmat korvatut lääkeostot ovat mukana aineistossa. Tämä näkyy aineistossa sekä yleisenä lääkkeiden käytön kasvuna että yksittäisten lääkkeiden ostomäärien muutoksina.

Aineistosta puuttuvat itsehoitolääkkeet sekä sairausvakuutuskorvausten ulkopuolelle jäävät reseptilääkkeet, kuten rokotteet, mahdolliset sairaalassa käytetyt lääkkeet ja avohoidon reseptilääkkeet, jotka eivät kuulu lääkekorvausten piiriin, kuten osa unilääkkeiden pienimmistä pakkauksista, ehkäisyvalmisteet ja monet silmälääkkeet.

Yksittäisten lääkkeiden kasvavaan tai vähentyneeseen käyttöön voivat vaikuttaa sekä todelliset muutokset niiden kulutuksessa että Kelan lääkekorvauksien muutokset, jolloin lääkkeitä joko lisätään korvausoikeuden piiriin tai niiden korvattavuus lakkaa. Vastaavasti pitkäaikaissairauksien tarkasteluun erityiskorvausoikeuksien perusteella voi vaikuttaa korvausoikeuksien myöntämisperusteissa tapahtuneet muutokset.

Aineistosta puuttui suurelta osin tieto lääkkeen käyttöaiheesta. Tämä olisi parantanut monessa tapauksessa mahdollisuutta selvittää, liittyykö lapsen tai sikiön ongelmiin äidin taustalla oleva perussairaus vai tämän käyttämä lääke. Osassa tapauksista kasvaneet perinataalikomplikaatioiden ja epämuodostumien riskit voivat selittyä raskaana olleen perussairaudella, joskin lääkkeen vaikutus on voinut olla osatekijänä. Esimerkiksi psoriaasilääkkeisiin (D05) liittyi riski syntyä raskauden keston nähdessä pienipainoisena (SGA). Kaikki ryhmän D05 aineistossa esiintyvistä valmisteista olivat ulkoisesti käytettäviä psoriaasilääkkeitä ja paikallishoidossa lääkeaineelle altistumista on yleensä pidetty vähäisenä. Onkin todennäköisempää, että taustalla oleva äidin tulehduksellinen sairaus selittää yhteyden.

Keskenmenoon päätyneet raskaudet tai kohdun ulkoiset raskaudet eivät sisälly aineistoon. Jatkossa olisi kiinnostavaa selvittää keskenmenoja koskevia tietoja yhdistämällä Kelan reseptitietoja THL:n erikoissairaanhoidon ja avohuollon hoitoilmoitusrekistereihin ilmoitettuihin keskenmenotietoihin.

Virhelähteistä huolimatta aineistosta soveltui hyvin selvittää raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön ja käytön kehityksen selvittämiseen sekä synnyttäneillä että raskauden keskeyttäneillä naisilla. Aineistosta voitiin selvittää käytön yleisyyttä erikäisillä naisilla ja eri raskauden vaiheissa käytettyjä lääkkeitä sekä raskaana olleiden pitkäaikaissairauksia ja niihin liittyvää lääkkeiden käyttöä. Lääkkeiden käyttöä voitiin tarkastella myös sikiölle haitallisten lääkkeiden käyttöajankohdan mukaan.

Aineistosta voitiin luotettavasti tutkia raskaudenaikaisen lääkkeiden käytön yhteyttä perinataaliterveyteen ja epämuodostumiin. Markkinoille tulee jatkuvasti uusia lääkkeitä, joiden seuranta on tarpeellista, kun halutaan selvittää lääkkeen turvallisuutta kehittyvälle sikiölle.

Aineisto on kansallisesti ja kansainvälisesti arvokas ja hankkeessa on tehty paljon kansainvälistä yhteistyötutkimusta. Euroopan lääkevirasto EMA on myös asettanut lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuuden tärkeäksi painopistealueeksi tulevaisuuden lääketurvallisuuden seurannassa (www.encepp.eu), ja tähän Lääkehoito ja raskaus -hanke tarjoaa erinomaisen ja kansainvälisestikin ainutlaatuisen mahdollisuuden.

Aineistolla on mahdollista tutkia myös lääkkeille altistuneiden terveyttä pitkäaikaisseurannalla yhdistämällä terveydenhuollon rekistereitä. Lääkehoito ja raskaus -hankkeen yhteydessä tehdyn tutkimuksen ja kehitystyön aikana on havaittu, että aineistoa tulisi edelleen laajentaa ja jatkaa seuranta raskaudenaikaisesta lääkkeidenkäytöstä hyödyntämällä kansallisia terveysrekistereitä.

Hankkeen julkaisutoiminta

2020

Turunen S, Vääräsmäki M, Lahesmaa-Korpinen AM, Leinonen MK, Gissler M, Männistö T, Suvanto E. Maternal hyperthyroidism and pregnancy outcomes: A population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020 Jul 13; doi: 10.1111/cen.14282. Online ahead of print.

Bröms G, Kieler H, Ekblom A, Gissler M, Hellgren K, Leinonen MK, Pedersen L, Schmitt-Egenolf M, Sørensen HT, Granath F. Pediatric infections in the first three years of life after maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52(5):843–854.

Cohen JM, Cesta CE, Furu K, Einarsdóttir K, Gissler M, Havard A, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Kieler H, Leinonen MK, Li J, Reutfors J, Schaffer A, Selmer R, Yu Y, Zoega H, Karlstad Ø. Prevalence trends and individual patterns of antiepileptic drug use in pregnancy 2006-2016: A study in the five Nordic countries, United States and Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(8):913–922.

Raitio A, Tauriainen A, Leinonen MK, Syvänen J, Kemppainen T, Löyttyniemi E, Sankilampi U, Gissler M, Hyvärinen A, Helenius I. Maternal risk factors for gastroschisis: a population-based case-control study. *Birth Defects Res* 2020;112(13):989–995.

Reutfors J, Cesta CE, Cohen JM, Bateman BT, Brauer R, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Havard A, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Karlstad Ø, Leinonen MK, Li J, Man KCK, Pazzagli L, Schaffer A, Schink T, Wang Z, Yu Y, Zoega H, Bröms G. Antipsychotic drug use in pregnancy: a multinational study from ten countries. *Schizophr Res* 2020; S0920-9964(20)30158–4.

Bröms G, Kieler H, Ekblom A, Gissler M, Hellgren K, Lahesmaa-Korpinen AM, Pedersen L, Schmitt-Egenolf M, Sørensen HT, Granath F. Anti-TNF treatment during pregnancy and birth outcomes: A population-based study from Denmark, Finland, and Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(3):316–327.

Kong L, Nilsson IAK, Brismar K, Gissler M, Lavebratt C. Associations of different types of maternal diabetes and body mass index with offspring psychiatric disorders. *JAMA Netw Open* 2020; 3(2):e1920787.

Ellfolk M, Tornio A, Niemi M, Leinonen MK, Lahesmaa-Korpinen AM, Malm H. Placental transporter-mediated drug interactions and offspring congenital anomalies. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86:868–879.

Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, Lahesmaa-Korpinen AM, Saastamoinen L, Nurminen ML, et al. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76(1):107–115.

Seppälä LK, Vettenranta K, Pitkäniemi J, Hirvonen E, Leinonen MK, Madanat-Harjuoja LM. Maternal Diabetes and Risk of Childhood Cancer in the Offspring. *Int J Cancer* 2020; 147: 662–668.

2019

Lavebratt C, Yang LL, Giacobini MB, Forsell Y, Schalling M, Partonen T, Gissler M. Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study in Finland. *Transl Psychiatry* 2019 Nov 26; 9(1):317.

Cesta CE, Cohen JM, Pazzagli L, Bateman BT, Bröms G, Einarsdóttir K, Furu K, Havard A, Heino A, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Karlstad Ø, Kieler H, Li J, Leinonen MK, Løvdal Gulseth H, Tran D, Yu Y, Zoega H, Odsbu I. Antidiabetic Medication Use during Pregnancy: An International Utilization Study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7 (1): e000759.

Turunen S, Vääräsmäki M, Männistö T, Hartikainen AL, Lahesmaa-Korpinen AM, Gissler M, Suvanto E. Pregnancy and perinatal outcome among hypothyroid mothers: a population based cohort study. *Thyroid* 2019 Jan; 29(1):135–141.

Kong L, Nilsson IAK, Gissler M, Lavebratt C. Associations of maternal diabetes and body mass index with offspring birth weight and prematurity. *JAMA Pediatr* 2019; Apr 1;173(4):371–378.

2018

Kong L, Norstedt G, Schalling M, Gissler M, Lavebratt C. The Risk of Offspring Psychiatric Disorders in the Setting of Maternal Obesity and Diabetes. *Pediatrics* 2018; 142(3):e20180776.

Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Hernandez-Diaz S, Kieler H, Lahesmaa-Korpinen AM, Mogun H, Nørgaard M, Reutfors J, Selmer R, Huybrechts KF, Zoega H. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018 Nov 20; 169(10):665–673.

Kemppainen M, Lahesmaa-Korpinen AM, Kauppi P, Virtanen M, Virtanen SM, Karikoski R, Gissler M, Kirjavainen T. Maternal asthma is associated with increased risk of perinatal mortality. *PLoS One* 2018; 13(5):e0197593.

2013-2017

Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, Valdimarsdottir UA, Zoega H, Artama M, Gissler M, Malm H, Nørgaard M. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects – a population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015 Apr 17;350:h1798.

Kieler H, Malm H, Artama M, Engeland A, Furu K, Gissler M, Nørgaard M, Stephansson O, Valdimarsdottir U, Zoega H, Haglund B. Use of antidepressants and association with elective termination of pregnancy: population based case-control study. *BJOG* 2015 Nov;122(12):1618–24.

Artama M, Malm H, Ritvanen A, Gissler M. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring- nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Safety* 2013; 36: 359–369.

Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, Gissler M, Nørgaard M, Nielsen RB, Zoega H, Valdimarsdóttir U. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013; 309(1):48–54.

2008-2012

Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, Nielsen RB, Nørgaard M, Stephansson O, Valdimarsdottir U, Zoega H, Haglund B. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012; 344:d8012.

Malm H, Artama M, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague I, Sourander A. Infant and childhood neurodevelopmental outcomes following prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: overview and design of a Finnish Register-Based Study (FinESSI). *BMC Psychiatry* 2012; 12:217.

Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011; 118(1):111–20.

Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A, Drugs and Pregnancy Study Group. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996-2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(7):729–38.

Gissler M, Artama M, Ritvanen A, Wahlbeck K. Use of psychotropic drugs before pregnancy and the risk for induced abortion: population-based register-data from Finland 1996-2006. *BMC Public Health* 2010; 10:383.

Hankeraportit

Lahtesmaa-Korpinen AM, Artama M, Gissler M, Heino A, Malm H, Ritvanen A. (2014) Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys sekä epämuodostumat 1996-2010. Raportti 20/2014. Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos.

Artama M, Gissler M, Malm H, Paldán M, Ritvanen A ja asiantuntijaryhmä. (2009) Lääke ja raskaus -pilotihankkeen tuloksia. Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys ja epämuodostumariski. Raportti 28/2009. Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos.

Liitteet

Liite 1. Käsitteet ja määritelmät

Raportissa on käytetty kulloinkin voimassa olleita käsitteitä ja määritelmiä, mikäli ei toisin ilmoiteta (Komulainen J. (toim.) 2012).

ATC-luokitus

Anatomis-terapeuttis-kemiallisessa (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokituksessa lääkkeet on jaoteltu sen mukaan, mihin elimeen tai elinjärjestelmään ne vaikuttavat ja millaiset niiden kemialliset, farmakologiset ja terapeuttiset ominaisuudet ovat. ATC-järjestelmässä lääkkeet on jaoteltu 14 pääryhmään ja viiteen eri tasoon. Alin viides taso ilmaisee yksittäisen kemiallisen aineen tai aineyhdistelmän. Lääkkeiden ATC-ryhmittely tehdään vuosittain WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology'n (www.whocc.no), julkaiseman ATC classification index'n pohjalta. Suomenkielisen luokituksen julkaisee Lääkealan turvallisuus ja kehittämisskeskus Fimea. Tässä raportissa on käytetty vuoden 2018 luokitusta.

Average for gestational age (AGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on raskauden kestoa vastaava.

Elävänä syntynyt

Vastasyntynyt, joka raskauden kestosta riippumatta synnyttyään hengittää tai osoittaa muita elonmerkkejä, kuten sydämenlyöntejä, napanuoran sykintää tai tahdonalaisten lihasten liikkeitä riippumatta siitä, onko istukka irtaantunut tai napanuora katkaistu.

Ennenaikainen vastasyntynyt

Vastasyntynyt lapsi tai sikiö, jonka raskauden kesto syntymähetkellä on alle 37+0 raskausviikkoa eli enintään 258 vrk ($< 37+0$ rvk tai < 259 vrk).

Merkittävä epämuodostuma

Lapsella tai sikiöllä todettu merkittävä synnynnäinen rakenteellinen poikkeavuus, kromosomipoikkeavuus tai synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta. Merkittävänä epämuodostumana ei pidetä elinten ja kudosten toiminnan häiriöitä, kehitysvammaisuutta, synnynnäisiä infektioita, vähäisiä yksittäin esiintyviä ulkonäköön liittyviä rakennepoikkeavuuksia, normaalivariaatioita, epämuodostumarekisterin poissulkulistalla olevia, tavallisia, merkitykseltään vähäisempiä epämuodostumia eikä perinnöllisiä tai muita sairauksia, joihin ei liity synnynnäisiä epämuodostumia. Epämuodostumarekisterin poissulkulista noudattaa pääosin eurooppalaisen epämuodostumajärjestö European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies, EUROCAT, poissulkulistaa.

Epämuodostumatapaus

Suomen epämuodostumarekisteriin hyväksytty tapaus eli Suomessa elävänä tai kuolleena syntynyt lapsi tai keskeytetty sikiö, jolla on todettu ainakin yksi merkittävä synnynnäinen epämuodostuma.

Epämuodostumatapauksien esiintyvyys syntyneillä

Epämuodostumatapausten (syntyneet lapset) lukumäärä 10 000 syntynyttä lasta kohti.

Epämuodostumatapausten kokonaisesiintyvyys

Epämuodostumatapausten (syntyneet lapset ja sikiön epämuodostuman perusteella tehdyt raskauden keskeyttämiset) lukumäärä 10 000 syntynyttä lasta kohti.

Imeväiskuolleisuus

Alle vuoden (lapsen ikä < 1 v tai < 365 vrk, karkausvuonna < 366 vrk tai syntymästä 0–364 vrk, karkausvuonna syntymästä 0–365 vrk) ikäisenä eli ensimmäisen elinvuoden aikana kuolleet lapset 1000 elävänä syntynyttä kohti.

Keskenmeno

Raskauden spontaani päättyminen, joka ei täytä synnytyksen määritelmää, tai luotettavalla tutkimusmenetelmällä todettu sikiön spontaani kohdunsisäinen kuolema ja siihen liittyvä toimenpiteillä aikaansaatu raskauden päättyminen ennen 22+0 raskausviikkoa (< 22+0 rvk), kun sikiö painaa alle 500 grammaa (< 500 g). Keskenmenot eivät ole mukana tässä raportissa.

Kuolleena syntynyt

Sikiö tai vastasyntynyt, jolla syntyessään ei todeta elävänä syntyneen elonmerkkejä ja jonka syntymätapahtuma täyttää synnytyksen määritelmän ($\geq 22+0$ rvk tai ≥ 500 g).

Large for gestational age (LGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on yli kaksi keskihajontaa korkeampi kuin raskauden kestoa vastaava normaali paino (Sankilampi ym. 2013).

Lääkekorvaukset

Sairausvakuutuslain mukainen lääkekorvausjärjestelmä tuli voimaan vuonna 1964. Sairausvakuutus koskee kaikkia Suomessa asuvia ja sitä hoitaa Kela. Sairausvakuutus korvaa sairauden hoitoon määrättyjen reseptilääkkeiden tarpeellisia kustannuksia. Myös lääkemääräyksellä ostettujen lääketieteellisin perustein välttämättömien itsehoitolääkkeiden kustannuksia korvataan. Korvattavia ovat myös pitkäaikaisen ihosairauden hoitoon määrättyjen perusvoiteiden ja vaikean sairauden hoitoon käytettävien kliinisten ravintovalmisteiden kustannukset. Korvauksen saamisen edellytyksenä on, että lääkkeiden hintalautakunta (Hila) on hyväksynyt lääkkeelle, perusvoiteelle ja kliiniselle ravintovalmisteelle korvattavuuden ja kohtuullisen tukkuhinnan.

Lääkekorvausjärjestelmässä on kolme korvausluokkaa: peruskorvausluokka sekä alempi ja ylempi erityiskorvausluokka. Korvaustasot on porrastettu lääketieteellisin perustein sairauden vaikeusasteen ja lääkeshoidon välttämättömyyden mukaan. Erityiskorvausta voidaan maksaa lääkkeistä, jotka on tarkoitettu vaikean ja pitkäaikaisen sairauden hoitoon. Sairauksista säädetään valtioneuvoston asetuksella ja erityiskorvausoikeuden saaminen edellyttää sairauskohtaista lääkärin lausuntoa. Myös peruskorvauksen saamista on vuodesta 1999 alkaen rajoitettu eräissä kalliissa ja hoidollisesti merkittävissä lääkkeissä. Lääkkeitä korvataan kerrallaan pääsääntöisesti enintään kolmen kuukauden tarvetta vastaava määrä.

Lääkekorvauksissa on kalenterivuositainen alkuomavastuu, joka on vuodesta 2016 alkaen ollut 50 euroa. Lääkekorvaus maksetaan, kun alkuomavastuu on täyttynyt. Peruskorvaus on 40 % lääkkeen hinnasta. Alempi erityiskorvaus on 65 % lääkkeen hinnasta ja ylempi erityiskorvaus 100 %. Ylemmässä erityiskorvausluokassa potilaat maksavat asiointikerralla 4,50 euron lääkekohtaisen omavastuun. Vuosiomavastuun (577,66 euroa vuonna 2020) ylittyttyä potilaat maksavat jokaisesta korvattavasta valmisteesta 2,50 euron omavastuun.

Lääkeosto

Samalla kerralla yhdellä lääkemääräyksellä toimitettu yhden valmisteen lääkemäärä.

Pariteetti

Aiempien synnytysten lukumäärä.

Perinataalikuolleisuus

Kuolleen syntyneiden ja ensimmäisen elinviikon aikana (syntymästä 0–6 vrk tai lapsen ikä < 7 vrk) kuolleiden lasten määrä 1000 kaikkia syntyneitä lapsia (elävänä ja kuolleen syntyneet) kohti.

Perinataalivaihe

Perinataalivaihe alkaa, kun raskaus on kestänyt vähintään 22+0 raskausviikkoa (raskauden kesto \geq 22+0 rvk, jolloin sikiön / lapsen paino on tavallisesti noin 500 g) ja päättyy, kun syntymästä on kulunut enintään seitsemän täyttä vuorokautta (syntymästä 0–6 vrk tai lapsen ikä < 7 vrk).

Pieni syntymäpaino

Vastasyntyneen lapsen tai sikiön paino, joka on alle 2500 grammaa (< 2500 g).

Raskauden keskeyttäminen

Toimenpiteillä käynnistetty raskauden päättyminen, joka ei ole synnytys ja johtaa yhden tai useamman sikiön (\geq 1) kuolemaan ja jossa sikiön ei tiedetä kuolleen kohtuun ennen keskeyttämistoimenpidettä. Raskaus voidaan keskeyttää Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontaviraston (Valvira) luvalla, kun raskaus on kestänyt \leq 20+0 raskausviikkoa ja sikiöllä epäillä tai on todettu olevan sairaus tai ruumiinvika, tai kun raskaus on kestänyt \leq 24+0 raskausviikkoa ja luotettavalla tutkimuksella on todettu vaikea sikiön sairaus tai ruumiinvika. Raskauden kestosta ja sikiön pai-

nosta riippumatta raskauden keskeyttäminen, joka tehdään raskauden keskeyttämisestä annetun lain nojalla, ei ole synnytys.

Raskauden kesto (gestaatioikä)

Raskauden kesto lasketaan viimeisen raskautta edeltäneen normaalin kuukautisvuodon ensimmäisestä päivästä ja ilmaistaan täysinä viikkoina ja päivinä (viikot + päivät) (ensimmäinen vuotopäivä on laskelmissa nollapäivä).

Syntymärekisterissä käytetään parasta arviota raskauden kestosta, joka on synnytyskertomuksessa luotettavimmaksi arvioitu raskauden kesto synnytyshetkellä. Raskaudenkeskeyttämisrekisterissä raskauden kesto lasketaan keskeyttämistoimenpidepäivän mukaan. Epämuodostumarekisterissä käytetään edellä esitettyjä laskutapoja synnytysten, sikiöperusteella tehtyjen raskauden keskeyttämisten ja spontaanien keskenmenojen kohdalla.

Raskauskolmannes

Tässä tutkimuksessa käytetyt rajaukset:

1. raskauskolmannes: 0–12 rvk (0–84 raskauspäivää)
2. raskauskolmannes 13–26 rvk (85–182 raskauspäivää)
3. raskauskolmannes 27 rvksynnytys (noin 40–42 rvk) (183 raskauspäivää – synnytys, noin 280 vrk).

Small for gestational age (SGA)

Lapsi tai sikiö, jonka paino on alle kaksi keskihajontaa alhaisempi kuin raskauden kestoja vastaava normaali paino (Sankilampi ym. 2013).

Synnytys (syntynyt lapsi)

Vähintään 22+0 raskausviikon ($\geq 22+0$ rvk) ikäisen tai vähintään 500 gramman (≥ 500 g) painoisen yhden tai useamman sikiön tai lapsen (≥ 1) alateitse tai keisarileikkauksella syntymiseen johtava tapahtuma. Elävänä syntyneen lapsen syntymä on aina synnytys.

Syntymäpaino

Sikiön tai lapsen paino punnitaan mieluiten yhden (1), mutta viimeistään kolmen (≤ 3) tunnin sisällä syntymähetkestä ja ilmaistaan täysinä grammoina (g).

Täysiaikainen vastasyntynyt

Vastasyntynyt lapsi tai sikiö, jonka raskauden kesto syntymähetkellä on vähintään 37+0 raskausviikkoa, mutta alle 42+0 raskausviikkoa ($37+0 \text{ rvk} \leq \text{raskauden kesto} < 42+0 \text{ rvk}$ tai $259 \text{ vrk} \leq \text{raskauden kesto} < 294 \text{ vrk}$).

Yliaikainen vastasyntynyt

Vastasyntynyt lapsi tai sikiö, jonka raskauden kesto syntymähetkellä on vähintään 42+0 raskausviikkoa eli vähintään 294 vrk ($\geq 42+0 \text{ rvk}$ tai $\geq 294 \text{ vrk}$).

Liite 2. Aineistossa esiintyvät anatomis-terapeuttis-kemiallisen (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokituksen pää- ja terapiaryhmien mukaiset ATC-luokat

ATC	Lääkeryhmät
A	Ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet
A01	Suun ja hampaiden hoitoon tarkoitetut valmisteet
A02	Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet
A03	Ruuansulatuskanavan toiminnallisten häiriöiden lääkkeet
A04	Pahoinvointilääkkeet
A05	Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet
A06	Laksatiivit
A07	Ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet
A08	Laihdutuslääkkeet, lukuun ottamatta dieettivalmisteita
A09	Ruuansulatusta edistävät valmisteet, sis. entsyymit
A10	Diabeteslääkkeet
A11	Vitamiinit
A12	Kivennäisaineet
A16	Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet
B	Veritautien lääkkeet
B01	Antitromboottiset lääkeaineet
B02	Hemostaatit
B03	Anemialääkkeet
B05	Veren korvikkeet ja perfuusioluokset
B06	Muut hematologiset valmisteet
C	Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet
C01	Sydänlääkkeet
C02	Verenpainelääkkeet
C03	Diureetit
C04	Perifeeriset vasodilatoijat
C05	Suonikohjujen ja peräpukamien hoitoon tarkoitetut valmisteet
C07	Beetasalpaajat
C08	Kalsiumkanavan salpaajat
C09	Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet
C10	Lipidejä muuntavat lääkeaineet
D	Ihotautilääkkeet
D01	Ihon sienitautien lääkkeet
D02	Pehmentävät ja suojaavat valmisteet
D03	Haavojen hoitoon tarkoitetut valmisteet

D04	Kutinaa lievittävät lääkeaineet, sis. antihistamiinit, puudutteet ym.
D05	Psoriaasilääkkeet
D06	Paikallisantibiootit ja kemoterapia-aineet
D07	Ihohoitoon käytettävät kortikosteroidit
D09	Lääkesiteet
D10	Aknelääkkeet
D11	Muut ihotautien lääkkeet, sis. lääkeshampoot
G	Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit
G01	Gynekologiset mikrobilääkkeet ja antiseptit
G02	Muut gynekologiset valmisteet
G03	Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet
G04	Virtsaelinten sairauksien lääkkeet
H	Systeemisesti käytettävät hormonivalmisteet, lukuun ottamatta sukupuoli-hormoneja ja insuliineja
H01	Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit
H02	Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit
H03	Kilpirauhasen toimintahäiriöiden hoito
H04	Haiman hormonit
H05	Kalsiumtasapainoon vaikuttavat valmisteet
J	Systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet
J01	Systeemiset bakteerilääkkeet
J02	Systeemiset sienilääkkeet
J04	Mykobakteerilääkkeet
J05	Systeemiset viruslääkkeet
J06	Immunoseerumit ja immunoglobuliinit
L	Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat
L01	Solunsalpaajat
L02	Endokrinologiset lääkeaineet
L03	Immunostimulantit
L04	Immunosuppressantit
M	Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet
M01	Tulehduskipu- ja reumalääkkeet
M02	Lihas- ja nivelsärkyjen paikallishoitoon tarkoitetut valmisteet
M03	Lihasrelaksantit
M04	Kihti-lääkkeet
M05	Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet
M09	Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet
N	Hermostoon vaikuttavat lääkkeet
N01	Anestesia-aineet

N02	Analgeetit
N03	Epilepsialääkkeet
N04	Parkinsonismilääkkeet
N05	Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet
N06	Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet
N07	Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet
P	Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet
P01	Alkueläimiin vaikuttavat lääkeaineet
R	Hengityselinten sairauksien lääkkeet
R01	Nenän limakalvojen hoitoon tarkoitetut valmisteet
R02	Nielun sairauksien lääkkeet
R03	Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet
R05	Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet
R06	Systeemiset antihistamiinit
R07	Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet
S	Silmä- ja korvatautien lääkkeet
S01	Silmätautien lääkkeet
S02	Korvatautien lääkkeet
S03	Silmä- ja korvatautien lääkkeet
V	Muut
V01	Allergeenit

Liite 3. Kelan lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedoston sairaudet ja lääkkeet

Koodi	Sairaus tai lääke
101	Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta
102	Vesitystauti
103	Diabetes, insuliinihoito
104	Kilpirauhasen vajaatoiminta
105	Lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta
106	Lisäkilpirauhasen vajaatoiminta
107	Perniöösi anemia ja muut B ₁₂ -vitamiinin imeytymishäiriöt
108	Halvausmainen lihasheikkous (Myasthenia gravis)
109	MS-tauti
110	Parkinsonin tauti ja siihen verrattavat liikehäiriöt
111	Epilepsia ja siihen verrattavat kouristustilat
112	Vaikeat psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt
113	Älyllisesti kehitysvammaisilla esiintyvät käyttäytymisen häiriöt
114	Glaukooma
115	Rintasyöpä
117	Leukemiat, muut pahanlaatuiset veri- ja luuydintaudit sekä pahanlaatuiset imukudostaudit
119	Trigeminus- tai glossofaryngikusneuralgia
120	Gammaglobuliinin puutostila
121	Sukurauhasten vaikea vajaatoiminta
122	Aplastinen anemia
123	D-vitamiinin krooniset aineenvaihduntahäiriöt
124	Synnynnäiset aineenvaihduntahäiriöt
126	Krooniset hyytymishäiriöt
127	Elinsiirron tai kudossiirron jälkitila
128	Gynekologiset syövät
129	Itsenäinen verihiutaleiden tai granulosyyttien niukkuus
130	Pahanlaatuinen kasvain
132	Sarkoidoosi
133	Vaikea haiman krooninen vajaatoiminta
134	Yleinen erythrodermia
135	Rakkoihottuma
137	Dialyysihoitoa edellyttävä uremia
138	Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä anemia
150	Dasatinibi

152	Nilotinibi
157	Dimetyylifumaraatti, glatirameeriasetaatti, interferoni beeta ja teriflunomidi
160	Eksenatidi
162	Liraglutidi
164	Fingolimodi ja kladriibiini
166	Daltepariini (yli 6 kuukauden hoidossa)
171	Degludekinsuliini
177	Glargininsuliini 300 U/ml
180	Interferoni alfa
181	Retigabiini ja vigabatriini
182	Eslikarbatsepiini, gabapentiini, lakosamidi, levetirasetaami, perampaneeli, pregabaliini, tiagabiini ja tsonisamidi
183	Lamotrigiini ja topiramaatti
187	Mykofenolihappo
188	Vaikeahoitoinen psykoosi
189	Imatinibi
190	Lantaanikarbonaatti ja sevelameeri
196	Parikalsitoli ja sinakalseetti
201	Krooninen sydämen vajaatoiminta
202	Hajapesäkkeiset sidekudostaudit ja reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat
203	Krooninen keuhkoastma ja läheisesti sitä muituttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet
205	Krooninen verenpainetauti
206	Krooninen sepelvaltimotauti ja siihen liittyvä rasva-aineenvaihdunnan häiriö
207	Krooniset sydämen rytmihäiriöt
208	Haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti
211	Periytyvät rasva-aineenvaihdunnan vaikea-asteiset häiriöt
212	Kihti
213	Krooniseen sepelvaltimotautiin liittyvä rasva-aineenvaihdunnan häiriö
214	Narkolepsia
215	Diabetes, muu kuin insuliinihoito
280	Klopidogreeli
281	Abatasepti, adalimumabi, anakinra, etanersepti, golimumabi, iksekitsumabi, infliximabi, sarilumabi, sekukinumabi, sertolitsumabipegoli ja tosilitsumabi
282	Natriumoksibaatti ja modafiniili
285	Dulaglutidi, eksenatidi, liksisenatidi ja liraglutidi
301	Kasvuhormoni
303	Dimetyylifuramaatti, glatirameeriasetaatti, interferoni beeta ja teriflunomidi (MS-tauti)
304	Dornaasi alfa

306	Erytropoietiini ja darbepoetiini
309	Naltreksoni
310	Orlistaatti ja sibutramiini (liikalihavuuden hoidossa käytettävät lääkkeet)
313	Abatasepti, etanersepti, infliksimabi, anakinra, adalimumabi, golimumabi, sertolit-sumabipegoli, tosilitsumabi ja ustekinumabi (reumasairaudet)
315	Klopidoгреeli
317	Takrolimuusi- ja pimekrolimuusivoide
319	Efalitsumabi tai etanersepti (psoriaasi)
320	Lantaanikarbonaatti
326	Adalimumabi (suolistosairaudet)
331	Atomoksetiini
339	Buprenorfiinia ja nalaksonia sisältävä valmiste
342	Dronedaroni
344	Omalitsumabi
345	Kolesevelaami
346	Eksenatidi, licksisenatidi ja liraglutidi
347	Denosumabi
350	Kapsaisiini
353	Fingolimodi
355	Dienogesti
358	Liraglutidi
359	Mirabegroni
364	Koivun allergeeniuute
366	Naprokseenin ja esomepratsolin yhdistelmävalmiste
371	Degludeksinsuliini
503	Synnynäiset aineenvaihdunnan häiriöt
504	Päivittäistä letkuruokintaa vaativat tilat
601	Ravintoaineiden, lähinnä rasvojen, vaikeat imeytymishäiriöt
111, 199, 181-183	Epilepsia
112, 188	Psykoosit ja muut vaikeat mielenterveyden häiriöt
103, 171, 177, 215, 285, 346	Diabetes
109, 157, 164, 303	Ms-tauti
281, 313	Abatasepti, adalimumabi, anakinra, etanersepti, golimumabi, infliksimabi, sekinumabi, sertolitsumabipegoli ja tosilitsumabi (reumasairaudet)

Liite 4. Kansainvälisen ICD-9 -tautiluokituksen mukaiset synnynnäisten epämuodostumien diagnoosiryhmät ja yhdistetyt diagnoosiryhmät

740	Aivottomuus ja vastaavat epämuodostumat
741	Selkärankahalkio
742	Hermoston muut synnynnäiset epämuodostumat
743	Silmän synnynnäiset epämuodostumat
744	Korvan, kasvojen ja kaulan synnynnäiset epämuodostumat
745	Synnynnäiset sydämen bulbus- ja väliseinädefektit
746	Muut synnynnäiset sydänviat
747	Muun verenkiertoelimistön synnynnäiset epämuodostumat
748	Hengityselinten synnynnäiset epämuodostumat
749	Huuli- ja/tai suulakihalkio
750	Ylämahasuolikanavan synnynnäiset epämuodostumat
751	Ruoansulatuskanavan muut synnynnäiset epämuodostumat
752	Sukupuolielinten synnynnäiset epämuodostumat
753	Virtsaelinten synnynnäiset epämuodostumat
754	Tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat
755	Muut raajojen epämuodostumat
756	Muut tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat
757	Ihon, hiusten ja kynsien synnynnäiset epämuodostumat
758	Kromosomipoikkeavuudet
759	Muut synnynnäiset epämuodostumat

Yhdistetyt ICD-9 -diagnoosiryhmät

- Hermoston synnynnäiset epämuodostumat
ICD-9: 740, 741, 742
- Verenkiertoelinten synnynnäiset epämuodostumat
ICD-9: 745, 746, 747
- Ruoansulatuselinten synnynnäiset epämuodostumat, lukuun ottamatta huulen ja suun alueen halkioita
ICD-9: 750, 751
- Sukupuoli- ja virtsaelinten synnynnäiset epämuodostumat:
ICD-9: 752, 753
- Tuki- ja liikuntaelinten synnynnäiset epämuodostumat:
ICD-9: 754, 755, 756
- Muut synnynnäiset epämuodostumat:
ICD-9: 757, 759

Liite 5. Tietolähteet

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

Syntyneiden lasten rekisteri

THL ylläpitää laissa Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksesta (31.10.2008/668) määriteltyjen tehtäviensä hoitamiseksi syntyneiden lasten rekisteriä. Rekisteri on perustettu vuonna 1987 ja sisältää tietoja kaikista Suomessa synnyttäneistä ja syntyneistä lapsista 7 vrk:n ikään asti. Rekisterin tietoja kerätään äitiyshuollon, synnytystoiminnan ja vastasyntyneiden hoidon tutkimusta ja kehittämistä sekä järjestämistä varten.

Rekisteriin kootaan tiedot kaikista elävänä syntyneistä lapsista ja kuolleena syntyneistä lapsista, joiden raskaus on kestänyt vähintään 22 viikkoa tai joiden syntymäpaino on vähintään 500 g. Synnytyssairaalalan on 7 vrk:n ikään mennessä täytettävä sähköinen lomake, joka lähetetään THL:een. Kotisyntytyksissä lomakkeen täytöstä huolehtii synnytyksessä avustanut kätilö tai lääkäri.

Sairaaloiden ilmoittamat tiedot tarkistetaan. Puuttuvat tai virheelliseksi epäillyt tiedot tarkistetaan sairaaloista ja korjataan tietokantaan. Syntymärekisteriä täydennetään Väestörekisterikeskuksen elävänä syntyneiden lasten tiedoilla ja Tilastokeskuksen kuolleena syntyneiden ja ensimmäisen viikon aikana kuolleiden lasten tiedoilla. Näiden lisäysten jälkeen rekisterin kattavuus on käytännössä sataprosenttinen.

Vuosina 1990, 1996, 2004 ja 2017 syntymärekisterin tietosisältöä muutettiin luotettavuuden parantamiseksi. Lisäksi lomakkeen muuttujien määritelmiä ja käsitteitä on tarvittaessa aika ajoin tarkennettu. Raskauteen ja vastasyntyneisyyteen liittyvät määritelmät ja käsitteet pohjautuvat ICD-10-tautiluokitukseen (Komulainen J. (toim.) 2012).

Epämuodostumarekisteri

THL ylläpitää laissa Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksesta (31.10.2008/668) määriteltyjen tehtäviensä hoitamiseksi epämuodostumarekisteriä. Epämuodostumarekisteri on perustettu vuonna 1962 ja tapaustietojen rekisteröinti on aloitettu 1.1.1963. Rekisterin päätarkoituksena on epämuodostumien esiintyvyyden ja laadun jatkuvalla seurannalla pyrkiä ajoissa havaitsemaan mahdolliset uudet sikiötä vaurioittavat tekijät ympäristössä ja ehkäistä epämuodostumien syntyä vaikuttamalla näihin tekijöihin.

Epämuodostumarekisteriin kerätään valtakunnallisesti tiedot elävänä ja kuolleena syntyneillä lapsilla sekä sikiöillä todetuista synnynnäisistä epämuodostumista ja kromosomipoikkeavuuksista. Epämuodostumailmoitus tehdään mahdollisimman pian poikkeavuuden havaitsemisen jälkeen lapsen synnyttyä tai raskauden keskeyttämisen jälkeen. Epämuodostumatiedot kerätään pääsääntöisesti lapsen ensimmäisen ikävuoden ajalta, mutta rekisteri kerää tietoja myös myöhemmin todetuista epämuodostumista. Samasta lapsesta tai sikiöstä voi rekisteriin tulla useita ilmoituksia, jotka

täydentävät rekisteriin aiemmin saatuja tietoja ja varmistavat epämuodostumadiagnoseja.

Epämuodostumarekisteri saa epämuodostumatietoja sairaaloista, terveydenhuollon ammattihenkilöiltä ja genetiikan laboratorioista. Epämuodostumarekisteri kerää epämuodostumatietoja myös THL:n syntymä-, hoitoilmoitus-, raskaudenkeskeyttämis- ja näkövammarekistereistä, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirastosta (Valvira) ja Tilastokeskuksen kuolemansyytilastosta. Epämuodostumadiagnoosit varmistetaan tarvittaessa lasta/sikiötä/naista hoitaneista tai tutkineista terveydenhuollon yksiköistä.

Epämuodostumarekisterin tietosisältöä ja tietojen keräystapaa on uusittu vuosina 1985, 1993, 2005 ja 2014. Vuodesta 1993 alkaen tilastojen kattavuuden voidaan katsoa olevan erittäin hyvä, vaikka varsinaisia kattavuusselvityksiä ei vuoden 1993 uudistuksen jälkeen ole tehty. Epämuodostumatapauksien ja merkittävien epämuodostumien käsitteet, eri epämuodostumien määritelmät ja luokittelut sekä rekisterin tiedonkeruu ja sisältö ovat pysyneet samoina vuodesta 1993 alkaen. Käytetyt perusmääritelmät ovat myös pysyneet samoina (Komulainen J. (toim.) 2012).

Raskaudenkeskeyttämisrekisteri

Raskaudenkeskeyttämisrekisteriin kerätään tiedot kaikista raskaudenkeskeytyksiä suorittavista sairaaloista Suomessa. Tilaston perusjoukko muodostuu kaikista naisista, joille on tehty raskaudenkeskeytys. Raskauden keskeyttämisestä annetun lain (239/1970) ja sen nojalla annetun asetuksen (359/1970) mukaisesti terveydenhuollon toimintayksikön, jossa keskeytys on suoritettu, on toimitettava sosiaali- ja terveysministeriön vahvistamalla lomakkeella ilmoitus suoritetusta raskauden keskeyttämisestä THL:lle kuukauden kuluessa toimenpiteen suorittamisesta. Tiedot tallennetaan lomakkeilta raskaudenkeskeyttämisrekisteriin, jota THL ylläpitää laissa Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksesta (31.10.2008/668) määriteltyjen tehtäviensä hoitamiseksi. Rekisterin tiedot ovat sähköisessä muodossa vuodesta 1983 alkaen. Rekisterin tarkistusajoja tehdään säännöllisesti ja epäselvät tapaukset tarkistetaan toimenpiteen suorittaneesta sairaalasta. Rekisterin kattavuus on lähes sataprosenttinen.

Epäselvien tapausten selvittämiseksi raskaudenkeskeyttämisrekisterin tietoja verrataan muiden rekisterien (syntymä-, epämuodostuma- ja hoitoilmoitusrekisterit) tietoihin. Tarvittaessa pyydetään tarkistus toimenpiteen suorittaneesta sairaalasta.

Kansaneläkelaitos (Kela)

Reseptitiedosto

Kelan lääkekorvausten käsittelyä varten ylläpitämä reseptitiedosto sisältää tiedot kaikista lääkeostoista, joista sairausvakuutuskorvaus on maksettu asiakkaalle suoraan apteekista, sekä niistä korvattavien lääkkeiden ostoista, jotka ovat jääneet alle 50 euron alkuomavastuun. Tietoja on kerätty koneellisesti vuodesta 1994 alkaen.

Reseptitiedosto sisältää ostopäivän lisäksi reseptilomakkeessa olevat potilasta, lääkettä ja lääkäriä sekä kustannuksia ja korvauksia koskevat tiedot. Vuosina 1998–2001 osuus oli 97 prosenttia. Vuonna 2006 rekisteri sisälsi 98 prosenttia kaikista korvatuista lääkeostoista (resepteistä). Vuonna 2007 osuus oli 99 prosenttia ja tämän jälkeen prosenttia ei ole laskettu sillä rekisteri on sisältänyt kaikki korvatut lääkeostot. Korvausjärjestelmän ja siten kokonaan Kelan tiedostojen ulkopuolella ovat reseptilääkkeet, joilla ei ole vahvistettua korvattavuutta ja kohtuullista tukkuhintaa sekä valtaosa itsehoitolääkkeistä ja sairaaloissa käytetyt lääkkeet.

Lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien tiedosto

Kelan ylläpitämä erityiskorvausoikeuksien tiedosto sisältää lääkkeiden erityiskorvausoikeuksien sekä kliinisten ravintovalmisteiden ja rajoitetusti peruskorvattavien lääkkeiden korvausoikeuksien hakemus-, valmistelu-, päätös- ja seurantatiedot. Tietoja on kerätty sairausvakuutuksen voimaantulosta lähtien vuodesta 1964.

Sairauksista, joiden hoidossa käytettävät lääkkeet voidaan hyväksyä erityiskorvattaviksi, säädetään valtioneuvoston asetuksella. Erityiskorvauksen saaminen edellyttää, että lääkkeiden hintalautakunta on hyväksynyt käytettävän lääkevalmisteeseen erityiskorvattavaksi kyseisen sairauden hoidossa ja että potilaalla on voimassa oleva korvausoikeus. Korvausoikeutta haetaan Kelalta, ja sairaus osoitetaan lääkärin antamalla todistuksella. Erityiskorvausoikeus voidaan myöntää määräaikaisena tai ilman määräaikaa. Erityiskorvausoikeuden hyväksymisen lääketieteelliset kriteerit, joista Kela päättää, voivat poiketa vallitsevista diagnostisista kriteereistä tai hoidon aloittamisen rajoista. Ks. myös liite 1. Käsitteet ja määritelmät: Lääkekorvaukset.

Rajoitetusti peruskorvattavista (aiemmin merkittävistä ja kalliista tai erityisperustein korvattavista) lääkkeistä säädettiin vuoteen 2005 asti valtioneuvoston asetuksella. Kela päättää korvausoikeuden hyväksymiseen vaadittavista lääketieteellisistä edellytyksistä ja selvityksistä. Kelan myöntämä korvausoikeus näihin lääkkeisiin on määräaikainen.

Lääketieteellisin perustein vaikeiksi arvioitavista sairauksista, joiden hoitoon käytettävät kliiniset ravintovalmisteet voidaan hyväksyä korvattaviksi, on säädetty valtioneuvoston asetuksella. Kela päättää korvausoikeuden hyväksymiseen vaadittavista lääketieteellisistä edellytyksistä.

Lähteet

- Auffret M, Bernard-Phalippon N, Dekemp J, Carlier P, Boyer MG, Vial T, ym. (2016) Misoprostole exposure during the first trimester of pregnancy: Is the malformation risk varying depending on the indication? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 207:188-192.
- Barr M Jr (1994) Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology*; 50:399-409.
- Butler-O'Hara M, D'Angio CT (2002) Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J Perinatol*; 22:541-546.
- Clayton-Smith J, Bromley R, Dean J, Journal H, Odent S, Wood A, ym. (2019) Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. *Orphanet J Rare Dis* 19; 14(1):180.
- Cohlan SQ (1977) Tetracycline staining of teeth. *Teratology*; 15:127-130.
- De Jong-Van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC (1999) Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology*; 60:33-36.
- Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J (2018) Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol*; 75(6):663-671.
- European Medicines Agency, EMA (2018) Valproate and related substances. Article 31. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en-0.pdf
- Fimea. Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD). Erweko Oy 2018, Helsinki.
- Furu K, Wettermark B, Andersen M, Martikainen JE, Almarsdottir AB, Sorensen HT (2010) The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*; 106:86-94.
- Gissler M, Teperi J, Hemminki E, Meriläinen J (1995) Data quality after restructuring a nationwide medical birth registry. *Scand J Soc Med*; 23: 75-80.
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, ym. (2012) Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*; 158A(3):588-596.
- Jones KL, Smith DW (1973) Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*; 2:999-1001.
- Kalter H (2003) Teratology in the 20th century. Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotox Teratol*; 25:131-282.
- Komulainen J, (toim.) Suomalainen tautien kirjaamisen ohjekirja. THL opas 7/2012. Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos (THL) 2012, Helsinki.
- Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Kansaneläkelaitos (2019) Suomen lääketilasto 2018. <http://www.julkari.fi/handle/10024/139030>
- Lahesmaa-Korpinen AM, Artama M, Gissler M, Heino A, Malm H, Ritvanen A (2014) Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys sekä epämuodostumat 1996-2010. Raportti 20/2014. Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki.
- Lammer EL, Hayes AM, Schunior A, Holmes LB (1988) Unusually high risk for adverse outcomes of pregnancy following fetal isotretinoin exposure. *Am J Hum Genet*; 43:A58.
- Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ (2003) Prescription drugs during pregnancy and lactation-a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol*; 59:127-33.
- Malm H, Ritvanen A (2015) Talidomidi eilen ja tänään. Sic! Lääketietoa Fimeasta 2/2015: 25-29.
- Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I (2019) Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*; 220(1):57.e1-57.e13.
- Matsui D. (2012) Adherence with drug therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Int*; 2012: 796590.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Guyton RA, O'Gara PT, ym. (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: executive summary. *Circulation*; 129(23):2440-92.
- Patomo E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, ym. (2017) Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*; 376(23):2245-2254.
- Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R (1999) Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet*; 354:1615.

- Reuvers M, Schaefer C. Kirjassa Drugs during pregnancy and lactation, toim. Schaefer C, Peters P, Miller R. Elsevier 2007, Lontoo.
- Rosen M (2002) National health data registers: a Nordic heritage to public health. *Scand J Public Health*; 30:81-85.
- Sankilampi U, Hannila ML, Saari A, Gissler M, Dunkel L. (2013) New population-based references for birth weight, length, and head circumference in singletons and twins from 23 to 43 gestation weeks. *Ann Med*; 45:446-54.
- Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects. 3rd edition. Marcel Dekker 2000, New York and Basel.
- Stephansson O, Granath F, Svensson T, Haglund B, Ekblom A, Kieler H. (2011) Drug use during pregnancy in Sweden—assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. *Clin Epidemiol*; 3:43-50.
- Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. (2020) Epämuodostumat. (luettu 2.10.2020). www.thl.fi/tilastot/epamuodostumat
- Tomson T, Battino D, Perucca E. (2019) Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*; 32:246-252.
- Verberne EA, de Haan E, van Tintelen JP, Lindhout D, van Haelst MM. (2019) Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. *Reprod Toxicol*; 87:125-139.